

Q.t

Handwritten signature/initials

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

ENTRADA EN FASE NACIONAL

21. EXPEDIENTE No.

06-122571

54. TITULO

FORMA DE DOSIFICACION SOLIDA DE HEPARINA HUMEDA

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/727 // A61P7/02

71. SOLICITANTE

EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.

DOMICILIO

TARRYTOWN, NEW YORK, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

22. SANTAFE DE BOGOTA, D.C.

05/12/2006.

SS

PETITORIO

AS: 102.394



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122571- -00000-0000
Fec 2005-12-05 16:11:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tca 11 PATENTE/YS
EYE 378 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Folio: 335

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE:



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.

Dirección: 765 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,
New York 10591, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B – Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Majuru Shingai, Brahma Sing, Nikhil Dhoot

Dirección: 2 Blaney Road, Brewster, NY 10509 (US); 87-06 169th Street, Jamaica,
NY 11432 (US); Sakar, RL-150, Milap Nagar, MIDC Residencial Zone, Dombivli
(East), 421 203 (IN) (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos e India (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/016012 Fecha 06-05-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/107773 A2 Fecha 17-11-2005

Título (54): FORMA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA DE HEPARINA HÚMEDA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/127. // A61P7/02

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

06-05-2004

19-05-2004

04-08-2004

(31) Número de Solicitud

60/569,475

60/572,679

60/598,978

9 Comprobante de pago No. 06-76.640.

Fecha 05-12-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

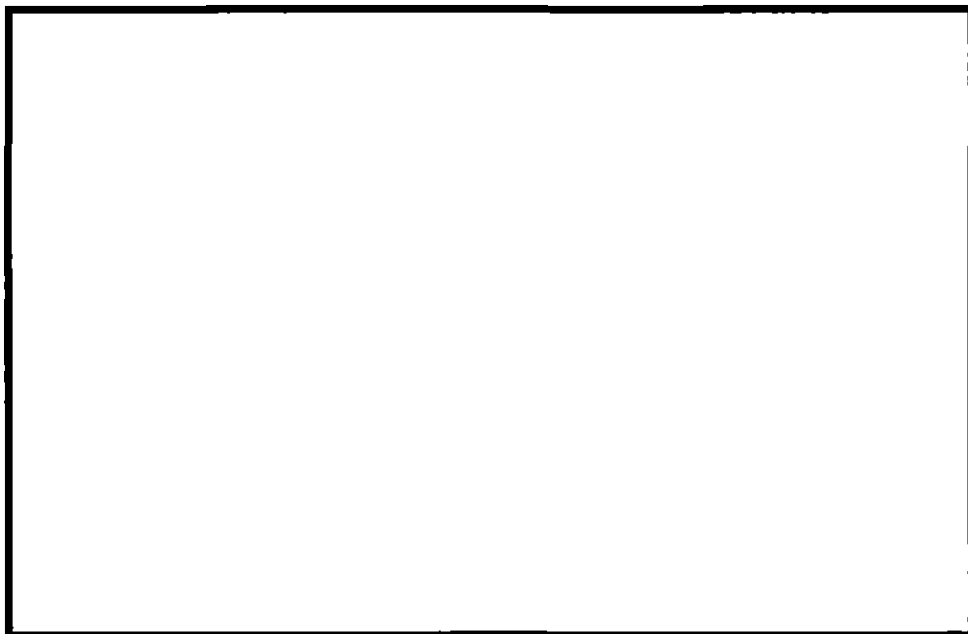
2020-F06 (01-11-15)

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud. \$463.000
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☐ Poderes, si fuere el caso. Fotocopia autenticada
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☒ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ Traducción del examen preliminar efectuado por la IPEA.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.
- ☐ Arte final 12x12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☒ Otros: Documentos PCT
Hojas Modificadas
Tarjeta de Propietarios

11 FIGURA CARACTERÍSTICA:



12 Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

FIRMA: 
C.C. 80.410.337 de Usaquén TP 57492 del C.S.J.

Instrucciones para la presentación de los anexos, ver reverso de esta página.

Ab 102.39x 3
3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 06-122571- 00000-0000
Fec: 2006-12-05 18:11:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tm. 11 PATENTEYII
Ene: 370 FASENACIONALI
Act411 PRESENTACION Folio: 336

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 76,640
FECHA : OCTUBRE 4 DE 2006

CONSIGNACION

SITIANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	58188063	04/10/2006	32,860,000.00

C O N C E P T O

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	463,000.00

SON: CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

Addressee's fax number: 212 753 6237**WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION (WIPO)
ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE (OMPI)****PCT**

(Patent Cooperation Treaty)

34, chemin des Colombettes - 1211 Geneva 20 - Switzerland

Tel (41-22) 338 9111 - Telex 412 912 ompl ch

PCT Facsimile +41 22 338 89 95

Facsimile/Télécopie**Date : 30 October 2008 (30.10.2008) Fax : 212 753 6237****To : LUDWIG, S., Peter
Darby & Darby P.C.
P.O. Box 5257
New York, NY 10150-5257
ETATS-UNIS D'AMERIQUE****File
reference : 2200880-WO0****From : Marie-José Devillard****Telephone : +41 22 338 94 39****Email : Marie-Jose.Devillard@wipo.int
address****Concerns : PCT/US2005/016012****Number of pages including cover sheet : 2****Dear Sir,****Please be informed that the International application will be republished on 21 December 2008 to show the complete applicant's address.****Please also find attached form PCT/IB/306 regarding the change in N. Dhoot's address.****With best regards,****Marie-José Devillard
Processing Team 4****Fax : +41 22 338 89 95**

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/016012

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUDWIG, S., Peter
Darby & Darby P.C.
P.O. Box 5257
New York, NY 10150-5257
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing (day/month/year)

30 October 2006 (30.10.2006)

Applicant's or agent's file reference

2200880-WO0

International application No.

PCT/US2005/016012

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)

08 May 2006 (08.05.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant☒ the inventor☐ the agent☐ the common representative

Name and Address

DHOOT, Nikhil
251 Town View Drive
Wappingers Falls, NY 12590
United States of America

State of Nationality

IN

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person☐ the name☒ the address☐ the nationality☒ the residence

Name and Address

DHOOT, Nikhil
Baker, RL-160, Milap Nagar
MIDC Residential Zone
Dombivli (East) 421 203
India

State of Nationality

IN

State of Residence

IN

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office☐ the International Searching Authority☐ the International Preliminary Examining Authority☒ the designated Offices concerned☐ the elected Offices concerned☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

Devillard Marie-José

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. +41 22 338 89 95

Telephone No. +41 22 338 94 39

Form PCT/IB/306 (October 2003)

LCTAYMH890

TO: M. Colla

0440/650080-000

6

PCT/US2005/016012

ATTY REVIEWED PATENT COOPERATION TREATY

DATE: _____

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUDWIG, S., Peter
Darby & Darby P.C.
P.O. Box 5257
New York, NY 10150-5257
United States of America

Date of mailing (day/month/year)

21 February 2006 (21.02.2006)

Applicant's or agent's file reference

2200880-WO0

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US2005/016012

International filing date (day/month/year)

06 May 2005 (06.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MAJURU, Shingai
43 Prospect Street
Brewster, NY 10509
United States of America

State of Nationality

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MAJURU, Shingai
2 Blaney Road
Brewster, NY 10509
United States of America

State of Nationality

ZW

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Authorized officer

Marie-José DEVILLARD (Fax 338-8995)

Telephone No. (41-22) 338.9439

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/016012

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUDWIG, S., Peter
Darby & Darby P.C.
P.O. Box 5257
New York, NY 10150-5257
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 21 February 2006 (21.02.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2200880-WO0	
International application No. PCT/US2005/016012	International filing date (day/month/year) 06 May 2005 (06.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:		
☒ the applicant	☒ the inventor	☐ the agent ☐ the common representative
Name and Address SINGH, Brahma 765 Old Saw Mill River Road Tarrytown, NY 10591 United States of America	State of Nationality US	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:		
☐ the person	☐ the name	☒ the address ☒ the nationality ☐ the residence
Name and Address SINGH, Brahma 87-06 169th Street Jamaica, NY 11432 United States of America	State of Nationality IN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	
3. Further observations, if necessary:		
4. A copy of this notification has been sent to:		
☒ the receiving Office	☒ the designated Offices concerned	
☐ the International Searching Authority	☐ the elected Offices concerned	
☐ the International Preliminary Examining Authority	☐ other:	

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Marie-José DEVILLARD (Fax 338-8995)
Facsimile No. (41-22) 338.89.95	Telephone No. (41-22) 338 8438

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/016012

PCT

From the INTERNATIONAL BUREAU

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

To:

LUDWIG, S., Peter
Darby & Darby P.C.
P.O. Box 5257
New York, NY 10150-5257
United States of America

Date of mailing (day/month/year) 21 February 2006 (21.02.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 2200880-WO0	
International application No. PCT/US2005/016012	International filing date (day/month/year) 06 May 2005 (06.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address DHOOT, Nikhil 251 Town View Drive Wappinger Falls, NY 12590 United States of America	State of Nationality	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☒ the nationality ☐ the residence

Name and Address DHOOT, Nikhil 251 Town View Drive Wappingers Falls, NY 12590 United States of America	State of Nationality IN	State of Residence US
	Telephone No.	
	Facsimile No.	
	Teleprinter No.	

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☒ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☐ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. (41-22) 338.88.95	Authorized officer Marie-José DEVILLARD (Fax 338-8595) Telephone No. (41-22) 338 8439
--	---

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA BAJO EL TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de Publicación Internacional
17 de noviembre de 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/107773 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes: A61K 31/727

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/018012

(22) Fecha de Presentación Internacional:
8 de mayo de 2005 (08.05.2005)

(25) Lenguaje de entrega: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de la Prioridad:
60/566,475 8 de mayo de 2004 (08.05.2004) US
60/572,678 19 de mayo de 2004 (19.05.2004) US
60/566,978 4 de agosto de 2004 (04.08.2004) US

(71) Solicitante (para todos los estados designados excepto US): EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 765 Old Saw Mill Road, Tarrytown NY 10591 (US).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): MAJURU, Shingai [-US]; 43 Prospect Street, Brewster, NY 10509 (US); SINGH, Brahma [US/US]; 765 Old Saw

Mill River Road, Tarrytown, NY 10591 (US).
DHOT, Nikhil [-US]; 251 Town View Drive,
Wappinger Falls, NY 12590 (US).

(74) Agente: LUDWIG, S., Peter y colaboradores;
Darby & Darby P.C., Casilla Postal 5227, New York,
NY 10150-5257 (US)

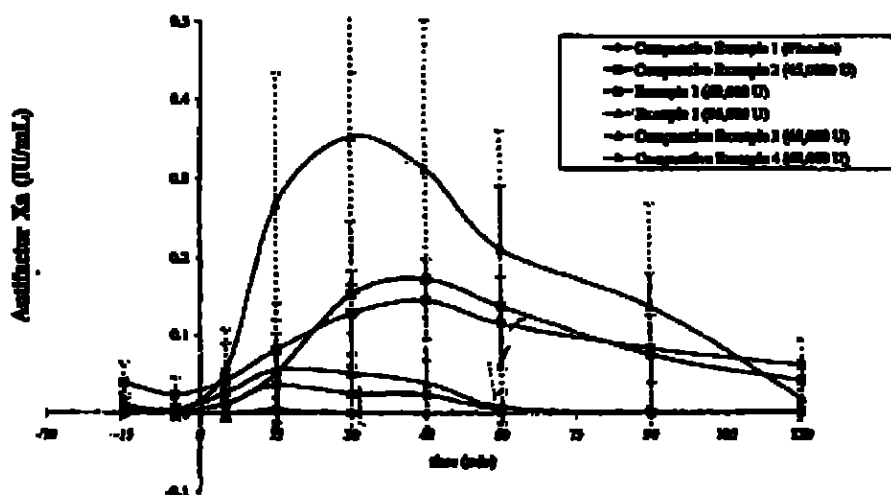
(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HY, ID, IL, IN, IS, JP, KZ, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UAM, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario, para todo tipo de protección regional disponible): ARIPO (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

[Continúa en la siguiente página]

(54) Título: FORMA DE DOSIFICACION SOLIDA DE HEPARINA HUMEDA

Gráfico (55) Anti-Factor Xa Activity in Healthy Male Volunteers



(57) Resumen: La presente invención se relaciona con una composición farmacéutica sólida (tal como una forma de dosificación sólida) que comprende un agente de entrega y heparina húmeda. La inclusión de heparina húmeda en lugar de heparina no humedecida en la composición farmacéutica sólida resulta en una entrega aumentada de heparina. Sin estar limitados por alguna teoría particular, los solicitantes creen que debido a que la cadena polimérica de la heparina húmeda ya se encuentra en una forma "abierta", mientras que la de la heparina no humedecida no, se descompone menos de la heparina húmeda en el tracto gastrointestinal y se absorbe más fácilmente en el estómago.

10

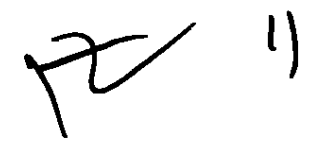
WO 2005/107773 A2



Publicado:

— Sin el informe de búsqueda internacional ty a ser republicado al recibir ese informe.

Para códigos de dos letras y otras abreviaciones, referirse a las "Notas de guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición de la Gaceta del PCT



FORMA DE DOSIFICACION S LIDA DE HEPARINA HUMEDA

Referencia Cruzada de la Solicitud Relacionada

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/569,475, presentada el 6 de mayo de 2004, Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/572,679, presentada el 19 de mayo de 2004, y la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/598,978, presentada el 4 de agosto de 2004, todas las cuales se incorporan por este medio por referencia.

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación sólida de heparina húmeda y un agente de suministro.

Antecedentes de la invención

Antecedentes de la Invención

La heparina es el anticoagulante más ampliamente utilizado para la prevención y tratamiento inicial del tromboembolismo venoso, que incluye la trombosis de vena profunda (DVT, por sus siglas en inglés) y embolia pulmonar (PE, por sus siglas en inglés). La PE se estima que da lugar a más de 300,000 admisiones al hospital por año y es responsable de aproximadamente 50,000 a 250,000 muertes anuales en los Estados Unidos solamente. Hay numerosas indicaciones aprobadas y desaprobadas que involucran el uso de productos de heparina, fraccionados y no fraccionados. Generalmente, el objetivo de la terapia es tratar o prevenir un evento trombótico.

La heparina es un anticoagulante potente cuya composición

química incluye una mezcla de repetir unidades de disacárido, compuesta de glucosamina y cualquier ácido L-idurónico o D-glucurónico. La heparina es una glicosaminoglican que ocurre naturalmente más frecuentemente aislada de manera comercial desde un pulmón de vaca y mucosa intestinal porcina. Es sulfatada, aniónica y altamente ácida.

La heparina inhibe las reacciones que conducen a la coagulación de la sangre y la formación de coágulos de fibrina también conocidos como trombo. Inhibe varios factores de coagulación activados, en particular, factor Xa y factor IIa, unidos al inhibidor de proteasa en plasma como la antitrombina III. Es parcialmente metabolizada por desulfación y despolimerización.

La heparina incluye la heparina no fraccionada y de bajo peso molecular, por ejemplo dalteparina sodio, enoxaparina, tinzaparina. Las heparinas se indican para la profilaxis de complicaciones isquémicas en angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q, profilaxis de trombosis de vena profunda (DVT) en pacientes después de una cirugía de reemplazo de rodilla y cadera, y profilaxis de DVT en pacientes posteriores a una cirugía abdominal en pacientes en riesgo de complicaciones tromboembólicas. Los pacientes con cirugía abdominal en riesgo incluyen aquellos que están por encima de 40 años de edad, obesos, que experimentan cirugía bajo anestesia general que dura más de 30 minutos o que tienen factores de riesgo adicionales tales como malignidad o una historia de DVT o embolia pulmonar. Las heparinas también se indican para la profilaxis de DVT en pacientes médicos con

movilidad seriamente restringida durante una enfermedad aguda, y tratamiento de DVT con o sin embolia pulmonar.

El efecto anticoagulante de heparina requiere la presencia de la antitrombina III para facilitar la formación de un complejo 1:1 con trombina. La relación de la formación del complejo trombina-antitrombina III es creciente 1,000-veces por la heparina que sirve como un plantilla catalítica a la cual se unen el inhibidor y trombina. La unión de heparina también induce un cambio conformacional en antitrombina, haciendo al sitio reactivo más accesible a la trombina. La antitrombina se une a la heparina vía grupos sulfato en una secuencia de pentasacáridos específica encontrada en aproximadamente 30% de las moléculas de heparina. El complejo de heparina-antitrombina III puede también inhibir los Factores IX, XI y XII activados. Una vez que la trombina se une a la antitrombina, la molécula de heparina es liberada del complejo. Cuando, por ejemplo, la concentración de heparina en plasma es de aproximadamente 0.1 a 1.0 IU/ml, la trombina, Factor IIa y Factor Xa son rápidamente inhibidos por la antitrombina III. El resultado es un aumento en tiempo de coagulación de la sangre, como se midió por tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT, por sus siglas en inglés), tiempo de trombina, actividad del AntiFactor IIa, y AntiFactor Xa.

Actualmente, la heparina es administrada parenteralmente, por infusión intravenosa continua o intermitente o por inyección subcutánea profunda. La heparina sola no es bien absorbida a través del tracto gastrointestinal.

TJ

14

La Patente Norteamericana No. 6,458.383 describe una forma de dosificación farmacéutica de liberación retardada para la administración oral de un fármaco hidrofílico. La forma de dosificación comprende heparina de bajo peso molecular, una sal de bilis o ácido de bilis, y por lo menos un agente tensioactivo seleccionado de un agente tensioactivo hidrofílico, agente tensioactivo lipofílico, y mezcla de los mismos.

Permanece una necesidad por composiciones farmacéuticas de heparina que puedan ser administradas oralmente y que proporcionen una respuesta de heparina creciente, es decir, una administración de heparina oral que pueda atravesar el tracto gastrointestinal y proporcionar biodisponibilidad creciente. Tal composición proporcionará un método de dosificación más conveniente para pacientes que reciben heparina. La heparina oral también aumentará la conformidad del paciente, particularmente para pacientes que requieren terapia profiláctica para prevenir eventos tromboembólicos venosos principales. El hecho de que las inyecciones y agujas no son requeridas es atractivo para los pacientes y puede reducir las infecciones debido a la interrupción de la integridad de la piel por inyecciones.

Breve Descripción de la Invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un agente de suministro y heparina húmeda. La inclusión de heparina húmeda en lugar de la heparina no húmeda en la composición farmacéutica sólida resulta en la liberación creciente de la heparina. Sin limitarse por cualquier teoría particular, los solicitantes piensan que debido a que la cadena de polímero de la heparina

humedecida es ya una forma "abierta", mientras una heparina no-humedecida no lo es, menos de la heparina humedecida se disuelve en el tracto gastrointestinal y se absorbe más fácilmente en el estómago. La composición farmacéutica sólida puede ser una forma de unidad de dosificación, tal como una tableta, cápsula, tiras y bandas de desintegración oral, gránulos, sacos de polvo, y parches.

De acuerdo a una modalidad preferida, la composición farmacéutica sólida comprende (i) un agente de suministro seleccionado de ácido N-[8-(2-hidroxibenzoil)-amino]caprílico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo (tal como su sal monosódica) (colectivamente más adelante referida como "SNAC"), y (ii) heparina húmeda. La heparina húmeda comprende heparina y un solvente. Preferiblemente, el solvente también parcialmente solubiliza la SNAC. La SNAC no solubilizada se ha descubierto que actúa como un buen agente de gelificación para gelificar la SNAC y heparina húmeda juntas. Las composiciones farmacéuticas sólidas facilitan la liberación oral de la heparina, con biodisponibilidad creciente comparada a la administración de tabletas que contienen una cantidad equivalente de heparina no húmeda y SNAC.

Aún otra modalidad de la invención es un método para administrar o facilitar la liberación de heparina en un sujeto en necesidad de la misma oralmente administrando la composición farmacéutica sólida de la presente invención.

Aún otra modalidad, es un método para tratar o prevenir la trombosis en un sujeto en necesidad del mismo oralmente administrando

una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. Cualquier tipo de trombosis se puede tratar o prevenir con la composición farmacéutica incluyendo, pero sin limitarse a, trombosis de vena profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE por sus siglas en inglés).

Aún otra modalidad es un método para prevenir un evento tromboembólico venoso importante en un sujeto en necesidad del mismo oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención. Tales pacientes incluyen los que recientemente (por ejemplo, en aproximadamente una semana o dos) experimentaron una cirugía abdominal o reemplazo de rodilla, especialmente aquéllos que están alrededor de 40 años de edad, u obesos, o experimentaron una cirugía bajo anestesia general que dura más de 30 minutos, o tienen factores de riesgo adicionales, tales como malignidad o una historia de DVT o PE.

Aún otra modalidad es un método para preparar una composición farmacéutica sólida de la presente invención mezclando el agente de suministro, heparina y agente humectante para formar una composición semisólida o gel. Por ejemplo, una mezcla de agente de suministro y heparina pueden agregarse a una solución del agente humectante (individual o colectivamente) para formar una composición semisólida o gel. La composición farmacéutica sólida se puede formular adicionalmente en una forma de dosificación de unidad, por ejemplo empaquetando la composición en una cápsula.

Aún otra modalidad es una composición farmacéutica sólida que

comprende un agente de suministro (por ejemplo, SNAC), y heparina húmeda, en donde:

(1) aproximadamente 120 minutos después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe una aPTT con plasma, una concentración de AntiFactor IIa en el plasma, una concentración de AntiFactor Xa en el plasma, o cualquier combinación de los anteriores que sean estadísticamente significativos mayores que los de aproximadamente 120 minutos después de la administración oral de una composición idéntica que contiene la heparina no húmeda en vez de la heparina húmeda,

(2) después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe un Emax para aPTT, EAUC(0-inf) para aPTT, Emax para AntiFactor IIa, EAUC(0-inf) para AntiFactor IIa, Emax, para AntiFactor Xa, EAUC(0-inf) para AntiFactor Xa, o cualquier combinación de los anteriores que sean estadística y perceptiblemente mayores después de la administración oral de una composición idéntica que contiene la heparina no húmeda en vez de la heparina húmeda, o

(3) ambos.

Aún otra modalidad es una composición farmacéutica sólida que comprende SNAC y heparina húmeda, en donde:

(1) aproximadamente 120 minutos después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

(i) una aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 38

segundos,

(ii) una concentración del AntiFactor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.11 IU/ml, o

(iii) una concentración de AntiFactor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.1 IU/ml,

(2) después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

(i) un Emax para aPTT de por lo menos aproximadamente 50 IU/ml,

(ii) un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 80 IU * hr/ml,

(iii) un Emax para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(iv) un EAUC(0-inf) para AntiFactor IIa de por lo menos de aproximadamente 0.7 IU * hr/ml,

(v) un Emax para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(vi) un EAUC(0-inf) para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.68 IU * hr/ml, o

(3) ambos.

Preferiblemente, de manera aproximada 120 minutos después de la administración, el humano exhibe (i) una aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 39 o aproximadamente 50 segundos, (ii) una concentración de AntiFactor IIa con plasma de por lo menos

aproximadamente 0.2 IU/ml, (iii) una concentración de AntiFactor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.2 IU/ml, o cualquier combinación de los mismos. Preferiblemente, después de la administración, el humano exhibe (i) un EAUC(0-inf) para aPTT de por
5 menos aproximadamente 100, 150 o 180 IU * hr/ml, (ii) Emax para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml, (iii) un EAUC(0-inf) para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml, (iv) un Emax para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml, (v) un EAUC(0-inf) para AntiFactor Xa de
10 por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml, de cualquier combinación de los mismos.

Todavía otra modalidad es un método para tratar o prevenir la DVT en un humano en necesidad del mismo oralmente administrando una o más composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden SNAC
15 y heparina húmeda, en donde

(1) aproximadamente 120 minutos después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

- (i) una aPTT con plasma de por lo menos 38 segundos,
- 20 (ii) una concentración del de AntiFactor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.11 IU/ml, o
- (iii) una concentración de AntiFactor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.1 IU/ml,

(2) después de la administración oral de la composición
25 farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los



siguientes:

(i) un Emax para aPTT de por lo menos aproximadamente 50 IU/ml,

5 (ii) un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 80 IU * hr/ml,

(iii) un Emax para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(iv) un EAUC(0-inf) para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 0.7 IU * hr/ml,

10 (v) un Emax para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(vi) un EAUC(0-inf) para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.68 IU * hr/ml, o

(3) ambos.

15 Preferiblemente, aproximadamente 120 minutos después de la administración, el humano exhibe (i) una aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 39 o 50 segundos, (ii) una concentración de AntiFactor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.2 IU/ml, (iii) una concentración de AntiFactor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.2 IU/ml, o cualquier combinación de los mismos.

20 Preferiblemente, después de la administración, el humano exhibe (i) un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 100, 150 o 180 IU * hr/ml, (ii) Emax para AntiFactor IIa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml, (iii) un EAUC(0-inf) para AntiFactor IIa de
25 por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml, (iv) un Emax para

AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml, (y) un EAUC(0-inf) para AntiFactor Xa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml, de cualquier combinación de los mismos.

Aún otra modalidad de la presente invención es una composición farmacéutica de heparina sólida que comprende un agente de suministro y heparina húmeda, donde, durante la administración oral de la composición después de 15 días de almacenamiento en condiciones ambiente, la concentración de AntiFactor Xa máxima alcanzada es de por lo menos 88% o 75% de la alcanzada con la composición antes del almacenamiento.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un agente de suministro y heparina húmeda, en donde la heparina no húmeda tiene un tamaño de partícula menor de aproximadamente 180 micrones, o menor de aproximadamente 120 micrones, o menor de aproximadamente 80 micrones. También se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende heparina mezclada que tiene un tamaño de partícula promedio de menos de aproximadamente 180 micrones, o menos de aproximadamente 120 micrones, o menos de aproximadamente 80 micrones, un agente humectante, y un agente de suministro.

La presente invención también se refiere a una composición farmacéutica sólida que comprende un agente de suministro y heparina húmeda en una suspensión, en donde el tamaño de partícula promedio de las partículas de la suspensión es menor de aproximadamente 180

micrones, o menor de aproximadamente 120 micrones, o menor de aproximadamente 80 micrones. También se proporciona un método para preparar una composición farmacéutica sólida que comprende heparina húmeda mezclada y un agente de suministro para formar una suspensión en un solvente, y moliendo la suspensión para proporcionar una suspensión con un tamaño de partícula promedio menor de aproximadamente 180 micrones, o menor de aproximadamente 120 micrones, o menor de aproximadamente 80 micrones.

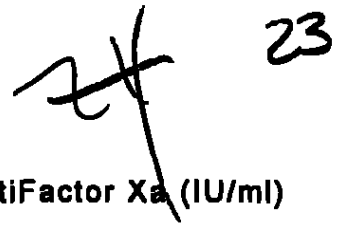
Breve Descripción de los Dibujos

10 La figura 1 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de cada una de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1 y Ejemplos Comparativos 1-4.

15 La figura 2 es una gráfica de la actividad del AntiFactor IIa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de cada una de las composiciones farmacéuticas del Ejemplo 1 y Ejemplos Comparativos 1-4.

20 La figura 3 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de una cápsula que tiene la formulación mostrada en la Tabla 15a (Ejemplo 3) o Tabla 1 (Ejemplo 1) para monos Rhesus (1 cápsula/mono).

25 La figura 4 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 6 para monos Cinomolgos (Cynos) (1 cápsula/mono).



La figura 5 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 7 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

La figura 6 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 8 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

La figura 7 es una cubierta de las Figuras 5 y 6.

La figura 8 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 9 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

La figura 9 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) y aPTT en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 10 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

La figura 10 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) y aPTT en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 11 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

La figura 11 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 12 a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

Las Figuras 12 y 13 son gráficas de la actividad del AntiFactor Xa (IU/ml) y aPTT en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 13 después del almacenamiento durante 15 días a 40°C y 75% de humedad relativa (Fig. 12) o 25°C y 60% de humedad relativa (Fig. 13) a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

Las Figuras 14 y 15 son gráficas de la actividad del AntiFactor Xa

en función de tiempo después de la administración de las cápsulas descritas en el Ejemplo 13 antes y después de 15 días de almacenamiento a 40°C y 75% de humedad relativa o 25°C y 60% de humedad relativa durante quince días a monos Rhesus (1 cápsula/mono).

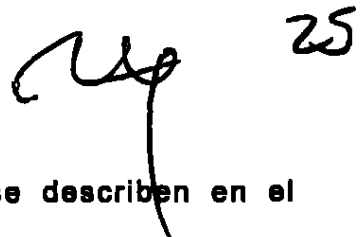
Las Figuras 16, 17, 18, 19 y 20 son gráficas de los tiempos de aPTT, AntiFactor IIa, AntiFactor Xa, y concentraciones SNAC en plasma en función de tiempo para el tratamiento administrado en los brazos de machos sanos, descrito en el Ejemplo 14.

Las figuras 21 y 22 son un perfil de disolución de la formulación indicada en las Tablas 35a y 35b, y preparada como se describe en el Ejemplo 15.

La figura 23 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa en función de tiempo para las formulaciones administradas en perros beagle, descritas en las Tablas 35a y 35b, y preparadas como se describen en el Ejemplo 15, administradas como se describen en el Ejemplo 17.

La figura 24 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa en función de tiempo para las formulaciones administradas en monos Rhesus, descritas en las Tablas 35a y 35b, y preparadas como se describen en el Ejemplo 15, administradas como se describe en el Ejemplo 18.

La figura 25 es una gráfica de la actividad del AntiFactor Xa en función de tiempo para las formulaciones administradas en los perros beagle, descritas en las Tablas 35a y 35b, y preparadas como se



describen en el Ejemplo 15, administradas como se describen en el Ejemplo 19.

Descripción Detallada de la Invención

Definiciones

5 Como se utiliza en la presente y en las reivindicaciones anexas, las formas singulares "un", "uno" y "el", incluyen las referencias plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Así, por ejemplo, la referencia "una molécula" incluye una o más de tales moléculas, "un reactivo" incluye uno o más de tales diferentes reactivos,
10 y la referencia "al método" incluye la referencia a las etapas y métodos equivalentes conocidos por los expertos en la técnica que podrían modificar o sustituir los métodos descritos en la presente.

 El término "heparina húmeda" como se utiliza en la presente se refiere a una forma de heparina donde las partículas o moléculas de
15 heparina individuales son rodeadas total o parcialmente por un solvente o mezcla de solventes (también referida como un "agente humectante"). La heparina puede o no disolverse en el agente humectante. Sin ligarse por cualquier teoría particular, se cree que el agente humectante permanece dentro de los intersticios de la cadena del polímero de
20 heparina en la heparina húmeda (sin necesariamente disolver la heparina) y de tal modo dando lugar a una disolución rápida de la heparina en la administración. Preferiblemente, el agente de suministro está en contacto íntimo con la heparina húmeda en la composición farmacéutica sólida.

25 El término "heparina" como se utiliza en la presente se refiere a

todas las formas de heparina, incluyendo, pero sin limitarse a, heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular (por ejemplo, tinzaparina (incluyendo tinzaparina sódica)), heparina de muy bajo peso molecular, y heparina de ultra bajo peso molecular. Los ejemplos no limitantes incluyen la heparina no fraccionada, tal como heparina sódica (por ejemplo, heparina sódica de USP, disponible de Scientific Protein Labs of Waunakee, WI). La heparina tiene generalmente un peso molecular de aproximadamente 1,000 o 5,000 de aproximadamente 30,000 Daltons. El término "heparina de bajo peso molecular" se refiere generalmente a la heparina en la cual por lo menos aproximadamente 80% (por peso) de la heparina tiene un peso molecular de aproximadamente 3,000 y aproximadamente 9,000 daltons. Los ejemplos no limitantes de la heparina de bajo peso molecular incluyen tinzaparina, enoxaprina y daltiparina. La tinzaparina se ha aprobado por la U.S. Food & Drug Administration para el tratamiento de la trombosis de vena profunda sintomática aguda con o sin embolia pulmonar cuando se administra en conjunto con warfarina sódica. La sal de sodio de la tinazaparina está disponible bajo la marca registrada Innohep™ de Pharmion Corporation de Boulder, CO. El término "heparina de bajo peso molecular" se refiere generalmente a la heparina en la cual por lo menos aproximadamente 80% (por peso) de la heparina tiene un peso molecular de aproximadamente 1,500 y aproximadamente 5,000 daltons. Un ejemplo no limitante de heparina de muy bajo peso molecular es bemiparina. El término "heparina de ultra bajo peso molecular" se refiere generalmente a la heparina en el cual

27

por lo menos aproximadamente 80% (por peso) de la heparina tiene un peso molecular de entre aproximadamente 1,000 y aproximadamente 2000 daltons. Los ejemplos no limitantes de la heparina de ultra bajo peso molecular es fondiparinux.

5 El término "polimorfo" se refiere a una forma cristalográficamente distinta de una sustancia.

El término "hidrato" como se utiliza en la presente incluye, pero no se limita a, (i) una sustancia que contiene agua combinada en la forma molecular y (ii) una sustancia cristalina que contiene una o más
10 moléculas de agua de cristalización o un material cristalino que contiene agua libre.

Salvo se especifique lo contrario, el término "SNAC" como se utiliza en la presente se refiere al ácido de N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo,
15 incluyendo su sal monosódica. El término "ácido libre de SNAC" se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico. A menos que se indique lo contrario, el término "SNAC" se refiere a todas las formas de SNAC, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de SNAC, tales como las descritas en la Solicitud Provisional Norteamericana No.
20 60/569,476 presentada el 6 de mayo de 2004 y la Solicitud Provisional Norteamericana No. 60/619,418, presentada el 15 de octubre de 2004.

El término "SNAD" como se utiliza en la presente se refiere al ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)decanólico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, incluyendo su sal
25 monosódica. A menos que se indique lo contrario, el término "SNAD" se

refiere a todas las formas de SNAD, incluyendo todas las formas amorfas y polimórficas de SNAD.

El término "trihidrato de SNAC" como se utiliza en la presente se refiere a una forma cristalina del SNAC monosódico en la cual tres
5 moléculas de agua se asocian con cada molécula de SNAC.

El término "solvato" como se utiliza en la presente incluye, pero no se limita a, un complejo molecular o iónico de moléculas o iones de un solvente con moléculas o iones del agente de suministro.

El término "agente de suministro" se refiere a cualquiera de los
10 compuestos del agente de suministro descritos o incorporados por referencia en la presente, incluyendo sus sales farmacéuticamente aceptables.

Una "cantidad efectiva de heparina" es una cantidad de heparina que es efectiva para tratar o prevenir una condición en un sujeto la cual
15 se administra por algún período de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado. Las dosis efectivas variarán, como se reconoce por los expertos en la técnica, dependiendo del uso del excipiente y la posibilidad de co-utilizarse con otros agentes para tratar una condición.

20 Una "cantidad efectiva de la composición farmacéutica" es una cantidad de la composición farmacéutica descrita que es efectiva para tratar o prevenir una condición en un sujeto la cual se administra por algún período de tiempo, por ejemplo, proporciona un efecto terapéutico durante un intervalo de dosificación deseado.

25 El término "tratar", "tratando", o "tratado" se refiere

profilácticamente para prevenir, cicatrizar, curar, aliviar, auxiliar, alterar, remediar, mejorar, desarrollar, o afectar una condición (por ejemplo, una enfermedad), los síntomas de la condición, o la predisposición hacia la condición.

5 Una "cantidad efectiva del agente de suministro" es una cantidad del agente de suministro que promueve la absorción de una cantidad deseada de la heparina.

El término "sujeto" incluye mamíferos, tales como roedores, vacas, cerdos, perros, gatos, primates y particularmente a humanos.

10 El término "AUC" como se utiliza en la presente, significa el área bajo la curva del tiempo de concentración del plasma, como se calcula por la regla trapezoidal sobre el intervalo de dosificación completo, por ejemplo, el intervalo de 24 horas.

15 El término "promedio", al preceder un valor farmacokinético (por ejemplo, pico promedio), representa el valor promedio aritmético del valor farmacokinético a menos que se indique lo contrario.

20 Como se utiliza en la presente, el término "aproximadamente" significa dentro de 10% de un valor dado, preferiblemente dentro de 5%, y más preferiblemente dentro de 1% de un valor dado. Alternativamente, el término "aproximadamente" significa que un valor puede caer dentro de un intervalo de error científicamente aceptable para el tipo de valor, el cual dependerá cuán cualitativa una medida se puede dar por las herramientas disponibles.

25 "Indicación" significa el uso para el cual el fármaco se administra para prevenir o tratar una condición, y puede utilizarse alternativamente

con "tratar", "tratado" o "tratando".

"Trombo" se refiere a un coágulo, o la tendencia de formar un coágulo causado por cualquiera de los eventos numerosos in vivo o in vitro.

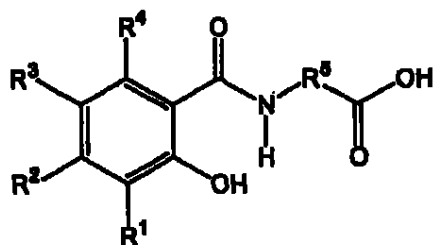
5 "Evento Trombótico" y Complicaciones Tromboembólicas", se refieren a la formación de un trombo.

"Fármacos Antilipídémicos" significa cualquier fármaco o agente que pueda bajar todas las formas de colesterol de suero y/o triglicéridos.

10 "Un valor de aPTT control" significa el valor de aPTT en segundos utilizado por los expertos en la técnica para comparar el valor de aPTT de suero del paciente a un valor no tratado.

Agentes de Liberación

15 Los agentes de liberación que pueden utilizarse en la composición farmacéutica de la presente invención incluyen aquéllos que tienen la fórmula:



20

en donde

R¹, R², R³ y R⁴ son independientemente hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos

25 de carbono;

R⁶ es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquencileno de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquil(arileno) de 1 a 12 átomos de carbono sustituido o insustituido, o aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono) sustituido o insustituido; y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "sustituido" como se utiliza en la presente incluye, pero no se limita a, la sustitución con cualquiera de uno o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: halógeno, hidróxido, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los términos "alquilo", "alcoxi", "alquileo", "alquencileno", "alquil(arileno)" y "aril(alquileo)" incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alcoxi, alquileo, alquencileno, alquil(arileno) y aril(alquileo), lineales y ramificados, respectivamente.

Los agentes de liberación preferidos incluyen, pero no se limitan a, SNAC, SNAD, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico, ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanolico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes de liberación adecuados para la presente invención se describen en las Patentes Norteamericanas Nos. 6,846,844, 6,699,467, 6,693,208, 6,693,208, 6,693,073, 6,663,898, 6,663,887, 6,646,162, 6,642,411 6,627,228, 6,623,731, 6,610,329, 6,558,706, 6,525,020, 6,461,643, 6,461,545, 6,440,929, 6,428,780, 6,413,550,

23 32

6,395,774, 6,391,303, 6,384,278, 6,375,983, 6,358,504, 6,346,242,
6,344,213, 6,331,318, 6,313,088, 6,245,359, 6,242,495, 6,221,367,
6,180,140, 5,541,155, 5,693,338, 5,976,569, 5,643,957, 5,955,503,
6,100,298, 5,650,386, 5,866,536, 5,965,121 5,989,539, 6,001,347,
5 6,071,510 y 5,820,881. Los agentes de liberación de la presente
invención también se describen en las Publicaciones de Solicitudes de
Patentes Norteamericanas Nos. 20050009748, 20040110839,
20040106825, 20040068013, 20040062773, 20040022856,
20030235612, 20030232085, 20030225300, 20030198658,
10 20030133953, 20030078302, 20030Q72740, 20030045579,
20030012817, 20030008900, 20020155993, 20020127202,
20020120009, 20020119910, 20020102286, 20020065255,
20020052422, 20020040061, 20020028250, 20020013497,
20020001591, 20010039258 y 20010003001. Los agentes de liberación
15 de la presente invención también se describen en las Publicaciones
Internacionales Nos. WO 2005/020925, WO 2004/104018, WO
2004/080401, WO 2004/062587, WO 2003/057650. WO 2003/057170,
WO 2003/045331, WO 2003/045306, WO 2003/026582, WO
2002/100338, WO 2002/070438, WO 2002/069937, WO 02/20466, WO
20 02/19969, WO 02/16309, WO 02/15959, WO 02/02509, WO 01/92206,
WO 01/70219, WO 01/51454, WO 01/44199, WO 01/34114, WO
01/32596, WO 01/32130. WO 00/07979, WO 00/59863, WO 00/50386,
WO 00/47188, WO 00/40203 y WO 96/30036. Cada una de las patentes
Norteamericanas y Solicitudes Publicadas Internacionales listadas
25 anteriormente se incorporan en la presente por referencia.

Estos agentes de liberación se pueden preparar por métodos conocidos en la técnica, tal como los descritos en las patentes anteriormente mencionadas y solicitudes de patente publicadas. Por ejemplo, el SNAC se puede preparar por métodos conocidos en la técnica, tal como se describe en las Patentes Norteamericanas Nos. 5,650,386 y 5,886,536 y Publicación de Solicitud de Patente No. 2002/0065255.

El agente de suministro puede purificarse por recristalización o por fraccionamiento en uno o más soportes cromatográficos sólidos, solos o ligados en tándem. Los sistemas de solvente de recristalización adecuados incluyen, pero no se limitan a, acetonitrilo, metanol y tetrahidrofuran. El fraccionamiento puede realizarse (i) en un soporte cromatográfico adecuado tal como alúmina, usando mezclas de metanol/n-propanol como la fase móvil, (ii) por cromatografía de fase inversa usando mezclas de ácido trifluoroacético/acetonitrilo como la fase móvil, o (iii) por cromatografía de intercambio iónico usando agua o un amortiguador apropiado como la fase móvil. Cuando se realiza la cromatografía de intercambio iónico, preferiblemente se utilizan 0-500 mM de un gradiente de cloruro de sodio.

Además, los agentes de liberación de la presente invención pueden estar en una forma de sal. Los ejemplos no limitantes de sales farmacéuticamente aceptables incluyen sodio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido cítrico, ácido acético, sulfato, fosfato, cloruro, bromuro, yoduro, acetato, propionato, ácido bromhídrico, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio y carbonato de potasio. Estas sales se pueden preparar por métodos

conocidos en la técnica. Por ejemplo, las sales de sodio pueden prepararse disolviendo el agente de suministro en etanol y agregando hidróxido de sodio acuoso.

La cantidad de agente de suministro en la composición farmacéutica sólida es una cantidad efectiva de agente de suministro y puede determinarse para la composición de heparina particular por métodos conocidos para los expertos en la técnica.

De acuerdo a una modalidad de la invención, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg de SNAC. De acuerdo a otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 215 a aproximadamente 245 mg de SNAC.

El relación del agente de suministro a heparina (mg a unidades de heparina USP) en la composición farmacéutica generalmente va de aproximadamente 1:20 a de aproximadamente 1:400. De acuerdo a una modalidad preferida, la relación va de aproximadamente 1:65 a aproximadamente 1:150.

La relación en peso de heparina a agente de suministro en la composición farmacéutica generalmente va de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. De acuerdo a una modalidad preferida, la relación en peso va de aproximadamente 1:1 o 1:2.5 a aproximadamente 1:5 o aproximadamente 1:7.5, o aproximadamente 1:2.5 a aproximadamente 1:10, o aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:10 de heparina:agente de suministro.

Heparina

La composición farmacéutica puede incluir una cantidad

7/7

35

terapéuticamente efectiva de heparina. Alternativamente, la cantidad puede ser menor que una cantidad terapéutica cuando (i) se utiliza una forma de dosificación que contiene una pluralidad de composiciones farmacéuticas, o (ii) es conveniente una pluralidad de composiciones farmacéuticas para administrarse concurrentemente y, en total, contiene una cantidad terapéuticamente efectiva.

La cantidad total de heparina a utilizarse puede determinarse por métodos conocidos por los expertos en la materia. Sin embargo, debido a que las composiciones de la invención pueden liberar heparina más eficientemente que otras composiciones o composiciones que contienen solo heparina, cantidades inferiores de heparina que las utilizadas en formas de unidad de dosificación anteriores o sistemas de liberación pueden administrarse al sujeto, mientras aún se logren los mismos niveles de sangre y/o efectos terapéuticos.

De acuerdo a una modalidad de la invención, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 10 a aproximadamente 500 mg de heparina. De acuerdo a otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 100 a aproximadamente 115 mg de heparina. De acuerdo aún otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 2,000 a aproximadamente 50,000 unidades de heparina USP. De acuerdo aún otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 10,000 a aproximadamente 20,000 unidades de heparina USP. De acuerdo aún otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 12,000 a aproximadamente 18,000 unidades de

36

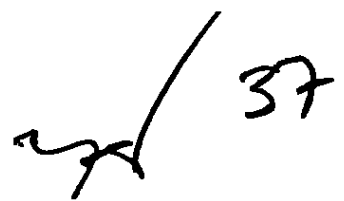
heparina USP.

Un tipo preferido de heparina es la heparina no fraccionada.

Agente humectante

El agente humectante puede ser un líquido que solubiliza la heparina y está presente dentro de los intersticios de la cadena de polímero de la heparina. Debido a que tal agente humectante solubiliza la heparina, es también un solvente en la composición farmacéutica. De acuerdo a una modalidad preferida, la composición farmacéutica incluye una cantidad suficiente del agente humectante para parcialmente solubilizar el agente de suministro. De acuerdo a otra modalidad, el agente humectante y el solvente o solubilizador pueden ser diferentes agentes, o pueden ser los mismos.

Los agentes humectantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, alcoholes, polioles, ésteres de ácido graso hidroxilados (es decir, ésteres de ácido graso que tienen uno o más grupos hidroxilo), y ésteres de ácido graso no hidroxilados (es decir, ésteres de ácido graso que no tienen grupos hidroxilo). Los ejemplos no limitantes de solventes adecuados incluyen etanol, etilenglicol, propilenglicol, glicerol, pentaeritritol, sorbitol, manitol, transcitol, dimetilisorbida, polipropilenglicol, polivinilalcohol, hidroxipropilmetilcelulosa y otros derivados de celulosa, ciclodextrinas y derivados del ciclodextrina, aceite de ricino hidrogenado PBG-40 (disponible como Cremophor® RH 40 de BASF Ag de Ludwigshafen, Alemania), triglicéridos de cadena intermedia (ácidos grasos de 8 a 10 átomos de carbono) (disponibles como Labrafac® CC de Gattefosse Corporation de Paramus, NJ),



valerolactona e isómeros de los mismos, y β -butirolactona e isómeros de los mismos), otros solubilizadores conocidos en el técnica (tal como dimetilacetamida, dimetilisosorbida, N-metilpirrolidonas, monooctanoína, y dietilenglicol monoetiléter), y mezclas de los mismos. Otros agentes

5 humectantes adecuados son referidos como solubilizadores en la Patente Norteamericana No. 6,458,383, que se incorpora por este medio por referencia.

Los agentes humectantes preferidos incluyen, pero no se limitan a, polietilenglicol que tiene un peso molecular menor de

10 aproximadamente 800 daltons (por ejemplo, polietilenglicol-300), monocaprilato de propilenglicol (tal como Capmul® PG8 (ácido graso distribuido por GLC: < 1.0% C₈, > 98.0% C₈, < 2.0% C₁₀, y < 1.0% C₁₂ y mayor) de Abitec Corporation de Columbus, Ohio; y Capryol 90 (que contiene 90% de monoésteres) de Gattefosse Corp., Paramus, NJ), y

15 mezclas de los mismos. Cuando se utilizan cápsulas que se disuelven en contacto con el agua, la composición farmacéutica dentro de la cápsula preferiblemente está sustancialmente libre de agua (por ejemplo, incluye menos de aproximadamente 8, aproximadamente 5, o aproximadamente 1% en peso de agua (basada en 100% el peso total de la composición

20 farmacéutica)) o está libre de agua.

De acuerdo a una modalidad, la composición farmacéutica incluye polietilenglicol-300.

De acuerdo a otra modalidad, la composición farmacéutica incluye una mezcla de polietilenglicol-300 y monocaprilato de propilenglicol.

25 En aún otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de

glicéridos de oleoil macrogol-6 (Labrafil M 1944 CS disponible de Gattefosse Corporation), glicéridos de linoleoil macrogol-6 (Labrafil M 2125 CS, disponibles de Gattefosse Corporation), monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol® 90 disponible de Gattefosse Corporation)

5 glicéridos de caprílicos/cápricos (Imwitor® 742 disponible de Sasol Alemania GmbH de Witten, Alemania), caprilato de glicerilo ((Imwitor 988 disponible de Sasol Alemania GmbH), dicaprilato/dicaprato de propilenglicol (Miglyol® 840 de Condea Vista Co. de Cranford, NJ),

10 ricinoleato de gliceril (Softigen® 701 disponible de Sasol Alemania GmbH), glicéridos caprílicos/cápricos PEG-6 (Softigen® 767 disponible de Sasol Alemania GmbH), bis-diglicerilpoliaciladipato (Softigen® 645 disponible de Sasol Alemania GmbH), trioleato PEG-25 (Tagat® TO disponible de Goldschmidt Chemical Corp, Hopewell, Va.), polisorbato

15 80 (Tween 80), éteres de polietilenglicoles que tienen un peso molecular promedio de aproximadamente 200 a aproximadamente 6000 (tales como éter de PEG del alcohol tetrahidrofurfurilo (glicofurol (BASF de Ludwigshafen, Alemania, bajo la marca registrada Tetraglycol™)) o metoxi PEG (Union Carbide de Midland, Michigan)), amidas y otros

20 compuestos que contienen nitrógeno (tales como 2-pirrolidona, 2-piperidona, Σ -caprolactama, N-alquilpirrolidona, N-hidroxialquilpirrolidona, N-alquilpiperidona, N-alquilcaprolactama, dimetilacetamida y polivinil-pirrolidona), ésteres (tales como propionato etilo, tributilcitrato, trietilcitrato de acetilo, tributilcitrato de acetilo, trietilcitrato, etiloleato, etilcaprilato, etilbutirato, triacetina, monoacetato propilenglicol,

25 diacetato propilenglicol, Σ -caprolactona e isómeros de los mismos, Δ -

aproximadamente 100 a aproximadamente 500 mg de polietilenglicol-300, y aproximadamente 20 a aproximadamente 250 mg de monocaprilato de propilenglicol. En aún otra modalidad, la composición farmacéutica incluye de aproximadamente 210 a aproximadamente 240
5 mg de polietilenglicol-300 y de aproximadamente 90 a aproximadamente 110 mg de monocaprilato de propilenglicol.

Generalmente, la relación del agente humectante a heparina (mg a unidades de heparina USP) en la composición farmacéutica va de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 1:100. De acuerdo a una
10 modalidad preferida, la relación va de aproximadamente 1:25 a aproximadamente 1:60.

La relación de peso de heparina al agente de suministro en la composición farmacéutica va generalmente de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. De acuerdo a una modalidad preferida, la
15 relación en peso va de aproximadamente 1:1 ó 1:2.5 a aproximadamente 1:5 o de aproximadamente 1:2.5 a aproximadamente 1:10.

Los agentes humectantes anteriormente mencionados pueden utilizarse en combinación con un agente humectante ancilar, tal como agua, caprilato/caprato de glicerilo (disponible como Capmul® MCM de
20 Abitec Corporation de Columbus, Ohio), polisorbato 20, glicérido de lauroilmacrogol-32 (Gelucire® 44/14 disponible de Gattefosse Corp., Paramus, NJ), glicérido de estearoilmacrogol-32 (Gelucire® 50/13 disponible de Gattefosse Corp.), triglicéridos caprílicos/cápricos (disponibles como Akomed E y Akomed R de Karlshamns AB de
25 Karlshamn, Suecia; como Captex® 355 de Abitec Corporation de

CF 40

Columbus, Ohio; como Miglyol® 810 y 812 de Condea Vista Co. de Cranford, NJ), y mezclas de los mismos.

Ingredientes y Aditivos Adicionales

Agentes Activos Adicionales

- 5 Los agentes activos adicionales adecuados incluyen, pero no se limitan a, warfarina sódica. Otros ingredientes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido acetilsalicílico (ASA o aspirina), o ASA revestido entérico, ticlodipina, clopidogrel, pentoxifilina, cilostazol, dipiridamolo, ER-dipiridamolo, abciximab, cilostazol, eptifibatida, u o
- 10 tirofiban, individualmente o en combinación. Otros agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a los agentes trombolíticos, tales como alteplasa, reteplasa, estreptoquinasa, tenecteplasa y uroquinasa, solos o en combinación. Otros agentes activos adecuados incluyen, pero no se limitan a fármacos antilipídemicos, incluyendo pero sin limitarse a
- 15 estatinas tales como lovastatina, atorvastatina y pravastatina, individualmente o en combinación. Otros agentes biológicamente activos y agentes químicamente activos, incluyen, pero no se limitan a, agentes farmacológicos y agentes terapéuticos que pueden agregarse a las formas de dosificación sólidas de la presente invención.
- 20 Los agentes biológicos y químicamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, proteínas; polipéptidos; péptidos; hormonas; polisacáridos, muco-polisacáridos y particularmente mezclas de muco-polisacáridos; carbohidratos; lípidos; moléculas orgánicas polares pequeñas (es decir moléculas orgánicas polares que tienen un
- 25 peso molecular de 500 daltons o menos); otros compuestos orgánicos; y

particularmente compuestos que por sí mismos no pasan (o que pasan solamente una fracción de la dosis administrada) a través de la mucosa gastrointestinal y/o son susceptibles a la división química mediante ácidos y enzimas en el tracto gastrointestinal; o cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales de agentes biológicamente activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, las siguientes fuentes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de las mismas: hormonas de crecimiento, incluyendo hormonas de crecimiento humanas (hGH), hormonas de crecimiento humanas recombinantes (rhGH), hormonas del crecimiento de bóvidos (hGH), hormonas del crecimiento de bóvidos y hormonas del crecimiento porcinas; hormonas de liberación de hormona del crecimiento; factor de liberación de hormona del crecimiento (por ejemplo, g análogo de GRF); interferones, incluyendo α , β y γ ; interleuquina-1; interleuquina-2; insulina, incluyendo porcina, bóvida, humana y humana recombinante, opcionalmente tiene contralones incluyendo zinc, sodio, calcio y amonio; factor del crecimiento similar a insulina, incluyendo IGF-1; heparina, incluyendo heparina no fraccionada, heparinoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular y heparina de ultra bajo peso molecular; calcitonina, incluyendo de salmón, águila, porcina y humana; eritropoyetina; factor naturético atrial; antígenos; anticuerpos monoclonales; somatostatina; inhibidores de proteasa; adrenocorticotropina, hormona liberadora de gonadotropina; oxitocina; lutelnizar-hormona-liberación-hormona; hormona que estimula el

42
CT

folículo; glucocerebrosidasa; trombopoyetina; filgrastim;
prostaglandinas; ciclosporina; vasopresina; cromolina sódica
(cromoglicato sódico o disódico); vancomicina; desferrioxamina (DFO);
bisfosfonatos, incluyendo alendronato, tiludronato, etidronato,
5 clodronato, pamidronato, olpadronato e incadronato; hormona
paratiroides (PTH), incluyendo sus fragmentos; agentes anti-migraña
tales como BIBN-4096BS y otros antagonistas de proteínas relacionados
al gen de calcitonina; antimicrobianos, incluyendo antibióticos (incluyen
antibióticos péptidos, lipopéptidos y cíclicos, bactericidas, que actúan
10 grampositivo, incluyendo daptomicina), agentes anti-bacterianos y
antifúngicos; vitaminas; análogos, fragmentos, derivados miméticos o
modificados por polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier
combinación de los mismos.

Los ejemplos adicionales incluyen, pero no se limitan a, los
15 siguientes, incluyendo fuentes sintéticas, naturales o recombinantes de
las mismas:

20	Amilina y agonistas de Amilina;
	Adrenocorticotropina;
	Antígenos;
	Antimicrobianos, incluyendo antibióticos, agentes anti-bacterianos y Antifungales; ejemplos no limitante de Antibióticos Incluyen activación Grampositiva, Bacteriocida, Lipopéptido y Antibióticos Péptidos Cíclicos, tales como Daptomicina y Análogos de los mismos;
	Agentes Anti-Migraña tales como BIBM-4096BS y Otros Antagonistas de Proteínas relacionados al Gen de Calcitonina, Succinato de 25 Sumatriptan;

5

10

15

20

25

Antivirales incluyendo Aciclovir, Valaciclovir;
Factor Naturético Atrial;
Bisfosfonatos, incluyendo Alendronato, Clodronato, Etidronato, Ibandronato, Incadronato, Minodronato, Neridronato, Olpadronato, Pamidronato, Risedronato, Tiludronato, Zoledronato, EB1053 e YH529;
Calcitonina, incluyendo de salmón, águila, Porcina, Humana;
Colecistoquinina (CCK) y Agonistas de CCK Incluyendo CCK-8;
Cromolina Sódica (Cromoglicato Sódico o Disódico);
Ciclosporina;
Desferrioxamina (DFO);
Eritropoyetina;
Agonistas de Execlina y Exedina, incluyendo Exendina-3, Exendina-4;
Filgrastim
Hormona Folículo estimulante (recombinante y natural);
Péptido similar a Glucagón 1 (GLP-1), Glucagón y Péptido similar a Glucagón 2 (GLP-2);
Glucocerebrosidasa;
Hormona Liberada de Gonadotropina;
Factor Liberador de la Hormona del Crecimiento;
Hormonas de Liberación de la Hormona del Crecimiento;
Hormonas del Crecimiento, incluyendo Hormonas del Crecimiento Humanas (hGH), Hormonas del Crecimiento Humanas Recombinantes (rhGH), Hormonas del Crecimiento Bóvidas, y Hormonas del Crecimiento Porcinas;
Heparinoides, Dermatanes, Condroitinas, Heparina de Bajo Peso Molecular, Heparina de Muy Bajo peso molecular, Heparina de ultra bajo peso molecular y Heparinas Sintéticas Incluyendo Fondiparinux;
globulinas inmunes y inmunoglobulinas,

5

Insulina Incluyendo Porcina, Bóvida, Humana, y Recombinante Humana, Opcionalmente Tiene .contraiones Incluyendo Zinc, Sodio, Calcio y Amonio;

Factor del Crecimiento Similar a Insulina, Incluyendo IGF-1;

Interferones, Incluyendo α (por ejemplo, Interferón Alfacon-1 (Disponible como Infergen® de Intermune, Inc. de Brisbane, Ca)), Alfa, β , Omega y γ ;

Interluquina-1; Interluquina-2; Interluquina-11 interluquina-21;

10

Hormona de Luetinizado y Hormona liberadora de la Hormona de Luetinizado;

Leptina (proteína OB);

Anticuerpos Monoclonales incluyendo Retuxin, receptores solubles de TNF-alpha;

15

Oxitocina;

Hormona Paratiroides (PTH), incluyendo sus fragmentos, que incluyen PTH 1-34 y PTH 1-38;

Péptido YY (PYY) incluyendo los agonistas PYY y el fragmentos PYY 3-36;

20

Prostaglandinas;

Inhibidores del Proteasa;

Somatostatina;

Trombopoyetina;

Vancomicina;

25

Vasopresina;

46 45

Vitaminas;
Vacunas que incluyen aquéllas contra ántrax, Y. Pestis, Influenza, o Herpes;

5

incluyendo secretagogos, análogos, fragmentos, miméticos o derivados que modifican el polietilenglicol (PEG) de estos compuestos; o cualquier combinación de los mismos.

10 La composición farmacéutica puede incluir una cantidad terapéuticamente efectiva de cualquiera de los agentes activos adicionales. Alternativamente, la cantidad puede ser menor que una cantidad terapéutica cuando (i) se utiliza una forma de dosificación que contiene una pluralidad de composiciones farmacéuticas, o (ii) es
15 conveniente una pluralidad de las composiciones farmacéuticas para administrarse concurrentemente y, en total, contiene una cantidad terapéuticamente efectiva.

La cantidad total de agente activo a utilizarse puede determinarse por los métodos conocidos por el experto en la técnica. Sin embargo,
20 debido a que las composiciones de la invención pueden liberar agentes activos más eficientemente que otras composiciones o composiciones que contienen el agente activo solo, cantidades inferiores del activo que las utilizadas en formas de unidad de dosificación anteriores o sistemas de liberación se pueden administrar al sujeto, mientras aún se logren los
25 mismos niveles de sangre y/o efectos terapéuticos.

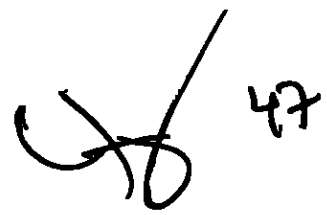
46

Aditivos

La composición farmacéutica sólida y forma de unidad de dosificación de la presente invención puede incluir otros agentes activos y aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como excipientes, portadores, diluyentes, estabilizadores, plastificantes, aglutinantes, deslizantes, desintegrantes, materias no digeribles, lubricantes, plastificantes, colorantes, formadores de película, agentes saborizantes, agentes enmascarantes de sabor, azúcares, dulcificantes, conservadores, vehículos de dosificación, agente tensioactivos, y cualquier combinación de cualquiera de los anteriores. Preferiblemente, estos aditivos son aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como los descritos en Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A.R., ed., 20ª edición, 2003, Mack Pub. Co.), que se incorpora aquí por referencia.

En una modalidad de la presente invención, la composición farmacéutica o forma de unidad de dosificación de unidad sólida está sustancialmente libre o totalmente libre de carbómero. De acuerdo a otra modalidad, la composición farmacéutica o forma de dosificación sólida está sustancialmente libre o totalmente libre de Carbopol® y/o el carbómero de Carbopol® 934P.

Los aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, gelatina, azúcares (tales como sucrosa, melaza y lactosa), dihidrato de fosfato de calcio dibásico y gomas naturales y sintéticas (tales como acacia, alginato de sodio, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, polivinilpirrolidona, polietilenglicol, etilcelulosa y ceras.



Los deslizantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, talco y dióxido de silicio (sílice) (por ejemplo, sílice pirógena y dióxido de silicio coloidal).

5 Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, crospovidona, arcillas, celulosas (tales como celulosa purificada, metilcelulosa y carboximetilcelulosa sódica), alginatos, almidones de maíz pregelatinizados y gomas (tales como gomas de agar; guar, semilla de algarroba, karaya, pectina y tragacanto). Un desintegrante preferido
10 es glicolato de almidón sódico.

Los materias no digeribles adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidones (tales como almidón de arroz), celulosa microcristalina, lactosa (por ejemplo, monohidrato de lactosa), sucrosa, dextrosa, manitol, sulfato de calcio, sulfato dicálcico y sulfato tricalcio.

15 Los lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, estearatos (tales como estearato de calcio y estearato de magnesio), talco, ácido bórico, benzoato de sodio, acetato de sodio, fumarato de sodio, cloruro de sodio, polietilenglicol, semilla de algodón hidrogenada y aceites de ricino.

20 Los agentes tensioactivos adecuados incluyen, pero no se limitan a, laurilsulfato de sodio, lecitina de soja hidroxilada, polisorbatos y copolímeros de bloque de óxido de propileno y óxido de etileno.

Los agentes tensioactivos no iónicos hidrofílicos y agente tensioactivos lipofílicos como se describen en la Patente
25 Norteamericana No. 6,458,383, que es incorporada por este medio por

CA

referencia, se pueden incluir en la composición farmacéutica y forma de dosificación. Los agentes tensioactivos no iónicos hidrofílicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, alquilglucósidos; alquilmaltósidos; alquiltioglucoídos; macroglicéridos de laurilo; alquiléteres del polioxialquileo tales como alquiléteres del polietilenglicol; alquilfenoles de polioxialquileo tales como alquilfenoles de polietilenglicol; ésteres del ácido graso de alquilfenol polioxialquileo tales como monoésteres de los ácidos grasos del polietilenglicol y diácidos de los ácidos grasos del polietilenglicol; ésteres del ácido graso del polietilenglicol glicerol; ésteres del ácido graso del poliglicerol; ésteres del ácido graso del sorbitan polioxialquileo tales como ésteres del ácido graso de sorbitan polietilenglicol; productos de transesterificación hidrofílicos de un poliol con por lo menos un miembro del grupo que consiste de glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; esteroides de polioxietileno, derivados y análogos de los mismos; vitaminas polioxietiladas y derivados de los mismos; copolímeros de bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y mezclas de los mismos.

Más específicamente, los agentes tensioactivos hidrofílicos que se pueden utilizar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a, PEG-10 laurato, PEG-12 laurato, PEG-20 laurato, PEG-32 laurato, PEG-32 dilaurato, PEG-12 oleato, PEG-15 oleato, PEG-20 oleato, PEG-20 dioleato, PEG-32 oleato, PEG-200 oleato, PEG-400 oleato, PEG-15 estearato, PEG-32 diestearato, PEG-40 estearato, PEG-100 estearato, PEG-20 dilaurato, PEG-25 gliceriltrioleato, PEG-32 dioleato, PEG-20

gliceril laurato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-20 glicerilestearato, PEG-
 20 gliceriloleato, PEG-30 gliceriloleato, PEG-30 gliceril laurato, PEG-40
 gliceril laurato, PEG-40 aceite de almendra de palmaste, PEG-50 aceite
 de ricino hidrogenado, PEG-40 aceite de ricino, PEG-35 aceite de ricino,
 5 PEG-60 aceite de ricino, PEG-40 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60
 aceite de ricino hidrogenado, PEG-60 aceite de maíz, PEG-6 glicéridos
 de caprato/caprilato, PEG-8 glicéridos de caprato/caprilato, poligliceril-
 10 laurato, PEG-30 colesterol, PEG-25 fitoesterol, PEG-30 sojaesterol,
 PEG-20 trioleato, PEG-40 oleato de sorbitan, PEG-80 laurato de
 10 sorbitan, polisorbato 20, polisorbato 80, POE-9 lauriléter, POE-23
 lauriléter, POE-10 oleiléter, POE-20 oleiléter, POE-20 esteariléter,
 succinato tocoferil PEG-100, PEG-24 colesterol, poligliceril-10 oleato,
 Tween 40, Tween 60, monoestearato de sucrosa, monolaurato de
 sucrosa, monopalmitato de sucrosa, PEG 10-100 series de nonilfenol,
 15 PEG 15-100 series de octilfenol, y poloxámeros.

Los agentes tensioactivos lipofílicos incluyen, pero no se limitan
 a, alcoholes grasos; ésteres del ácido graso de glicerol; ésteres del
 ácido graso de glicerol acetilado; ésteres de ácidos grasos de alcohol
 inferior; ésteres del ácido graso de propilenglicol; ésteres del ácido
 20 graso de sorbitan; ésteres del ácido graso de sorbitan del
 polietilenglicol; esteroides y derivados de esteroles; esteroides
 polioxiethylados y derivados de esteroles; alquiléteres del polietilenglicol;
 ésteres de azúcar; éteres de azúcar; derivados del ácido láctico de
 mono y di-glicéridos; productos de transesterificación hidrofóbicos de un
 25 poliol con por lo menos un miembro del grupo que consiste de

50

glicéridos, aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados, ácidos grasos y esteroides; derivados de vitaminas/vitamina solubles en aceite; y mezclas de los mismos. Por ejemplo, el agente tensioactivo lipofílico puede ser uno o más ésteres del ácido graso de glicerol, ésteres del ácido graso de propilenglicol, o una mezcla de los mismos, o uno o más productos de transesterificación hidrofóbicos de un poliol con por lo menos un miembro del grupo que consiste de aceites vegetales, aceites vegetales hidrogenados y triglicéridos.

Entre los productos de transesterificación lipofílicos, pueden utilizarse los productos de transesterificación de un poliol tales como etilenglicol, glicerol, propilenglicol y sorbitol. Como se conoce en la técnica, un gran número de agentes tensioactivos de diferentes grados de hidrofobicidad o hidrofiliicidad se pueden preparar por la reacción de alcoholes o polialcoholes con una variedad de aceites naturales y/o hidrogenados. Más comúnmente, los aceites usados son aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado, o un aceite vegetal comestible tal como aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de almendra de palmiste, aceite de semillas de albaricoque, o aceite de almendra. Los alcoholes incluyen glicerol, propilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol, maltol, sorbitol y pentaeritritol. Entre éstos los agentes tensioactivos transesterificados de alcohol-aceite, agente tensioactivos hidrofóbicos incluye PEG-5 aceite de ricino hidrogenado, PEG-7 aceite de ricino hidrogenado, PEG-9 aceite de ricino hidrogenado, PEG-6 aceite de maíz (Labrafil® M 2125 CS disponible de Gattefosse Corporation de Paramus, NJ), PEG-6 aceite de almendras (Labrafil® M

51

1966 CS), PEG-6 aceite de semillas de albaricoque (Labrafil® 1944 CS),
PEG-6 aceite de oliva (Labrafil® M 1980 CS), PEG-6 aceite de cacahuete
(Labrafil® M 1969 CS), PEG-6 aceite de almendra de palmiste
5 hidrogenado (Labrafil® M 2130 BS), PEG-6 aceite de almendra de
palmiste (Labrafil® M 2130 CS), PEG-6 trioleína (Labrafil® M 2735 CS),
PEG-8 aceite de maíz (Labrafil® M WL2609 BS), PEG-20 glicéridos de
maíz (Crovol M40), y PEG-20 glicéridos de almendras (Crovol A40).

Las composiciones farmacéuticas y formas de dosificación
también pueden incluir uno o más inhibidores enzimáticos. Tales
10 Inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, compuestos tales
como actinonina o epiactinonina y derivados de los mismos. Otros
inhibidores enzimáticos incluyen, pero no se limitan a, aprotinina
(Trasylol) e inhibidor de Bowman-Birk.

Formas de Dosificación

15 La composición farmacéutica sólida de la presente invención, que
incluye la heparina húmeda y un agente de suministro, se puede
formular como una forma de dosificación de unidad sólida. La forma de
dosificación puede ser, por ejemplo, una tableta, sachet o una cápsula,
tal como una cápsula de gelatina dura o suave. La forma de dosificación
20 puede proporcionar liberación inmediata, sostenida o controlada del
agente de suministro, heparina y opcionalmente, los agentes activos
adicionales.

La composición farmacéutica sólida y forma de dosificación de
unidad sólida de la presente invención se pueden preparar como sigue.
25 Un agente de suministro en forma sólida se procesa (tal como moliendo

a través de un tamiz de malla 35) para proporcionar un polvo que tiene un tamaño de partícula relativamente pequeño y preferiblemente uniforme. El agente de suministro entonces se mezcla con heparina, y opcionalmente un agente de llenado y/o humectante con, por ejemplo, un mezclador en V o un dispositivo similar, para proporcionar una mezcla en polvo.

Por separado, una mezcla del agente humectante es preparada mezclando un agente humectante, heparina y un agente de liberación. La mezcla también puede, por ejemplo, incluir agua. La formulación de la mezcla humectante se selecciona para así humedecer la heparina cuando es mezclada con la mezcla en polvo anteriormente mencionada. De acuerdo a una modalidad preferida, la mezcla de agente humectante también se formula para parcialmente solubilizar el agente de liberación cuando se mezcla con la mezcla en polvo.

Se agrega la mezcla en polvo a la mezcla del agente humectante en incrementos pequeños bajo mezclado continuo. El mezclado se continúa durante un tiempo suficiente (por ejemplo, 15 minutos) después toda la mezcla en polvo se agrega para obtener una composición uniforme. La composición resultante es normalmente semisólida, gel o líquida.

La composición entonces se puede formular en una forma de dosificación, tal como una cápsula, por los métodos conocidos en la técnica. De acuerdo a una modalidad preferida, la composición resultante se empaqueta en una cápsula de gelatina blanda o cápsula de gelatina dura (por ejemplo, cápsulas Size 0 Licap Capsugel Hard

Gelatin). Otros métodos adecuados se describen en las Patentes Norteamericanas Nos. 6,605,298, 6,458,383, 6,261,601, 5,714,477 y 3,510,561; Publicación de Solicitud de Patentes Norteamericanas Nos. 2003/0077303 y 2001/0024658; y Publicación Internacional No. WO 88/10117, todas se incorporan por referencia.

Usos

La presente invención proporciona un método para administrar o facilitar la liberación de heparina a un animal administrando a un sujeto la composición farmacéutica sólida de la presente invención. El sujeto es preferiblemente un humano. La persona es preferiblemente un humano en necesidad del mismo, o un humano que se beneficiaría a partir de la administración de la heparina.

Otra modalidad es un método para tratar o prevenir trombosis en un sujeto en necesidad del mismo oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención al sujeto. Cualquier tipo de trombosis puede tratarse o prevenirse con la composición farmacéutica incluyendo, pero sin limitarse a, trombosis de vena profunda (DVT) y embolia pulmonar (PE).

Otra modalidad es un método para tratar o prevenir complicaciones isquémicas en angina inestable y/o infarto del miocardio sin onda Q en un sujeto en necesidad del mismo oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención al sujeto.

Otra modalidad es un método para tratar o prevenir la trombosis de vena profunda (DVT) en un sujeto después de la cirugía del

reemplazo de cadera o rodilla oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención al sujeto. Aún, otra modalidad es un método para tratar o prevenir la DVT que sigue de la cirugía abdominal en pacientes en riesgo para complicaciones tromboembólicas oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención al sujeto. Los pacientes con cirugía abdominal en riesgo incluyen, pero no se limitan a, a aquéllos que estén sobre 40 años de edad, obesos, experimentando cirugía bajo anestesia general que dura más de 30 minutos o que tengan factores de riesgo adicionales tales como malignidad o un historial de DVT o embolia pulmonar.

Otra modalidad es un método para tratar o prevenir la DVT en un sujeto con movilidad seriamente restringida oralmente administrando una cantidad efectiva de anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida de la presente invención al sujeto. Otras modalidades incluyen, pero no se limitan al tratamiento de reemplazos de válvulas cardíacas, mecánicas y cadáveres; tratamiento de endocarditis; profilaxis en pacientes que se sometieron a procedimientos neurológicos, tales como, pero sin limitarse a, resección de tumores del cerebro malignos; profilaxis en pacientes con lesión de la médula espinal aguda, condiciones médicas asociadas con tromboembolismo, tal como pero sin limitarse a, a aquéllos con ataque isquémico o movilidad restringida, cáncer, infarto del miocardio, paro cardíaco congestivo, o enfermedad pulmonar severa; para la profilaxis secundaria del tromboembolismo

55

venoso durante embarazo, o para la profilaxis primaria en mujeres embarazadas con causas hereditarias de trombofilia (por ejemplo deficiencias en la trombina III, proteína C, proteína S, Factor V, mutación de Leiden, polimorfismo de la protrombina, hiperhomocisteinemia); para embolias asociadas con fibrilación atrial o aquéllas con válvulas prostéticas concurrentes y fibrilación atrial; para la cardioversión de fibrilación atrial o flúter atrial; para la coagulación intravascular diseminada; para reducir el riesgo de complicaciones en pacientes que se sometieron a intervención coronaria percutánea, angioplastia coronaria transluminal percutánea, artrectomía, coronario o otra implantación del stent (cánula intraluminal de arteria coronaria) en el vaso, accidente cerebrovascular isquémico, hemodiálisis, intervenciones vasculares periféricas, infarto del miocardio agudo; angina inestable e infarto del non-ST-Segment Elevation Myocardial; tromboembolismo cerebral; complicaciones del embarazo, incluyendo pero sin limitarse a pérdida del embarazo en mujeres con un historial del síndrome del anticuerpos antifosfolípidos/antifosfolípidos con o sin pérdida fetal, muerte fetal o aborto fetal. Otros usos de la heparina se pueden encontrar en la *Drug Information*, American Society of Health System Pharmacists, 2005, que se incorpora en la presente por referencia.

De acuerdo a una modalidad, de aproximadamente 50,000 a aproximadamente 90,000 unidades de heparina (en composiciones o formas de dosificación de la presente invención) se administran una a cinco veces diariamente (por ejemplo, tres veces diariamente) para

tratar la trombosis. De acuerdo a una modalidad preferida, cada composición incluye de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 2.3 g de SNAC.

Aún otra modalidad de la presente invención es un método para el tratamiento o prevención de una enfermedad o para llevar a cabo un efecto fisiológico deseado, tal como los enumerados en la tabla más adelante, en un animal administrando la composición farmacéutica de la presente invención. La composición farmacéutica incluye el agente activo apropiado listado más adelante. Las indicaciones específicas para los agentes activos pueden encontrarse en la Physicians' Desk Reference (58ª Ed., Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), que se incorpora en la presente por referencia. Los agentes activos en la tabla abajo incluyen sus análogos, fragmentos, miméticos y derivados modificados por polietilenglicol.

15	Agente Activo	Ejemplos No Limitantes de la Enfermedad y Efecto Fisiológico
	Amilina y Agonistas de Amilina;	Obesidad
	Adrenocorticotropina;	Alto Colesterol(para Bajo Colesterol)
	Antígenos;	Infección
20	Antimicrobianos, incluyendo Antibióticos, Anti-Bacteriales y Agentes Antifúngicos; Ejemplos no limitantes de Antibióticos incluyendo Acción Grampositiva, Bacteriocida, Lipopeptídica y Cíclica Antibióticos Peptídicos, tales como Daptomicina y Análogos de los mismos;	Infección incluyendo Infección Bacteriana Grampositiva
25		

5	Agentes Anti-Migraña tales como BIBM-4098b8 y Otras Proteínas Relacionadas con el Gen de Calcitonina, Succinato de Sumatriptan;	Migrañas
	Antivirales que Incluyen Aciclovir, Valaciclovir;	Infecciones Virales
	Factor Naturético Atrial;	Vasodilación
10	Bisfosfonatos, Incluyendo Alendronato, Clodronato, Etidronato, Ibandronato, Incadronato, Minodronato, Neridronato, Olpadronato, Pamidronato, Risedronato, Tiludronato, Zoledronato, EB1053 y YH579;	Cáncer, Aterosclerosis, Osteoporosis y Enfermedad de Paget; Osteoclastos Inhibidos
15	Calcitonina, incluyendo de salmón, anguilla, porcina y humana;	Osteoporosis; Enfermedades del Hueso
	Colecistoquinina (CCK) y Agonistas de CCK incluyendo CCK-8;	Obesidad
20	Cromolina Sódica (Cromoglicato Sódico o Disódico);	Asma; Alergias
	Ciclosporina;	Rechazo del Trasplante
	Desferrioxamina (DFO);	Sobrecarga de Hierro
	Eritropoyetina;	Anemia
25	Exedina y Agonistas de Exedina, Incluyendo Exendina-3, Exendina-4;	Diabetes; Obesidad

5

10

15

20

	Filgrastim	Infección Reducida en Pacientes de Quimioterapia
	Hormona estimulantes del Folículo (recombinante y natural);	Función Reproductiva Regulada
	Péptido similar a Glucagón 1 (GLP-1), Glucagón, y Péptido similar a Glucagón 2 (GLP-2);	Diabetes; Obesidad
	Glucocerebrosidasa;	Enfermedad de Gaucher (para Lipoproteína Metabolizada)
	Hormona Liberadora de Gonadotropina;	Disfunción Ovulatoria (para Estimular la Ovulación)
	Factor de Liberación de la Hormona del Crecimiento;	Trastornos del Crecimiento
	Hormonas se Liberación de la Hormona del Crecimiento	Trastornos del Crecimiento
	Hormona del Crecimiento, Incluyendo Hormonas de Crecimiento Humanas(hGH), Hormonas de Crecimiento Humanas Recombinantes (rhGH), Crecimiento de bóvidos (hGH), hormonas del crecimiento de bóvidos y hormonas del crecimiento porcinas;	Trastornos del Crecimiento

5	Heparina, Incluyendo Heparina no Fraccionada, Heparinoides, Dermatanes, Condroitinas, Heparina de Bajo Peso Molecular, Heparina de Muy Bajo Peso Molecular, Heparina de Ultra Bajo Peso Molecular y Heparinas Sintéticas incluyendo Fondiparinax;	Trombosis; Prevención de la Coagulación de la sangre
10	Inmunoglobulina;	Enfermedad infecciosa, y displasias de la sangre,
15	Insulina, Incluyendo Porcina, Bóvida, Humana y Humana Recombinante, Opcionalmente Tiene Contraiones Incluyendo Zinc, Sodio, Calcio y Amonio;	Diabetes, Síndrome de Resistencia a la Insulina
20	Factor del Crecimiento Similar a Insulina, Incluyendo IGF-1;	Diabetes
25	interferones, incluyendo α (E.G., Interferon Alfacon-1 (Disponible como Inergen® de Intermune, Inc. de Brisbane, Ca)), α , β , ω , y γ ;	Infección Viral, Incluyendo Cáncer Crónico y Esclerosis Múltiple
	Interluquina-1; Interluquina-2; Interluquina-11; Interluquina-21;	Infección Viral; Cáncer
	Hormona de Luteinización y Hormona de Liberación de la Hormona de Luteinización;	Función Reproductiva Regulada

5

10

15

20

25

Leptina (Proteína OB);	Obesidad
Anticuerpos Monoclonales Incluyendo Retuxina, Receptores Solubles de TNF-alfa;	Para prevenir el Rechazo de Injerto; Cáncer
Oxitocina;	Disfunción del Trabajo (para Estimular las Contracciones)
Hormona Paratiroides (PTH), Incluyendo sus Fragmentos, Incluyendo PTH 1-34 y PTH 1-38;	Osteoporosis; Enfermedades de los Huesos
Péptido YY (PYY) Incluyendo el Agonista PYY, Fragmentos 3-36;	Obesidad; Diabetes; Trastornos Alimenticios; Síndrome de Resistencia a la Insulina
Prostaglandinas;	Hipertensión
Inhibidores de Proteasa;	SIDA
Somatostatina;	Úlcera Sangrante; Gastritis Erosiva
Trombopoyetina;	Trombocitopenia
Vancomicina;	Infección y Profilaxis
Vasopressina;	Lecho-Humedecido; Antidiurético
Vitaminas;	Deficiencias de Vitaminas
Vacunas Incluyendo Aquéllas Contra Ántrax o Y. Pestis, Influenza y Herpes;	Prevenir y Reducir la Enfermedad

62 61

Los siguientes ejemplos ilustran la presente invención sin limitación. Todos los porcentajes son por peso salvo se especifique lo contrario.

Ejemplo 1

5 Preparación de Cápsulas de Heparina/SNAC

La formulación de SNAC/heparina en la Tabla 1 siguiente se prepara como sigue.

Tabla 1

	Componente	Cantidad de Marcado (mg/cápsula)	Intervalo aceptado (mg/cápsula)
10	SNAC	229.59	2180-241.1
	Heparina sódica, USP	107.14 (15,000 Unidades de eparina, USP)	101.14-112.5
15	Polietilenglicol (PEG) 300	226.13	214.8-237.4
	Laurisulfato de sodio	6.70	6.4-7.0
	Monocaprilato de propilenglicol (Capmul® PG8)	100.44	95.4-105.5
20	Peso total	670.0	635.7-703.5

el monocaprilato de propilenglicol está disponible como Capmul® PG8 de Abitec Corporation de Columbus, Ohio.

25 SNAC fue molido usando una máquina de molido Quadro Comil™

disponible de Quadro Engineering Inc. de Waterloo, Ontario, equipada con un equivalente de tamiz de malla 35. El SNAC y heparina sódica molidos, USP se pasaron a través de un tamiz de malla 35. Se agregó lauril sulfato de sodio, y la mezcla se mezcló usando un mezclador en V de 4-cuartillos durante 15 minutos. El polietilenglicol 300 y monocaprilato de propilenglicol se mezclaron por separado en un mezclador Kitchen Aid™ inoxidable durante 5 minutos. La mezcla de SNAC/ USP heparina sódica/lauril sulfato de sodio se agregó en incrementos pequeños a la mezcla de PEG 300/monocaprilato de propilenglicol, y el mezclado se continuó. El mezclado se continuó durante 15 minutos después de que se agregó toda la mezcla de SNAC/ USP heparina sódica/lauril sulfato de sodio molida.

Las cápsulas de gelatina dura Licap Capsugel de tamaño 0 (disponibles de Capsugel de Morris Plains, NJ) se llenaron manualmente con la formulación resultante.

Ejemplo Comparativo 1

Se llenaron 200 mg (± 3) de celulosa microcristalina en cápsulas de gelatina dura Capsugel de tamaño 0 y se utilizó como placebo.

Ejemplo Comparativo 2

Tabletas de Tinzaparina Liofilizadas

Las tabletas que tienen la formulación mostradas en la tabla 2 se prepararon como sigue.

Se molió SNAC usando un Quadro Comill equipado con un tamiz de malla 35. Se liofilizó tinzaparina usando un Liofilizador VirTis (disponible de VirTis de Gardiner, NY) como sigue. Se disolvió

tinzaparina en agua purificada para producir una solución con una concentración de aproximadamente 100 mg/ml. Los estantes liofilizadores se preenfriaron a -40°C. La solución de tinzaparina entonces fue transferida a 3 bandejas, cada bandeja tiene de
5 aproximadamente 1.6 kg de la solución. Las bandejas fueron transferidas al Liofilizador y liofilizadas para obtener un polvo seco. El polvo seco entonces se ensayó por contenido de tinzaparina y usado para la fabricación de tabletas.

Las tabletas se elaboraron como sigue. Las cantidades requeridas
10 de tinzaparina sódica liofilizada, USP, SNAC, fosfato de calcio dibásico deshidratado, USP y laurilsulfato de sodio se pesaron y cargaron en la estructura del mezclador en V 16 Quart. Los materiales se mezclaron durante 15 minutos. La mezcla resultante fue dividida en 3 sublotes para granulación. Cada sub lote fue transferido en tazón de 5 l de un
15 granulador de alto corte Key Instruments KG5 (Key Instruments, Inc, de Englishtown, NJ) y granulado con agua como el líquido de granulación. Después todos los tres sublotes se granularon, las granulaciones húmedas se transfirieron a las bandejas y se secaron en un horno al vacío a 50°C a ≤ 5.0 Hg (vacío) hasta que el contenido de humedad sea
20 menor del 15%. Los gránulos secos se molieron usando un molino equipado con un tamiz de malla 35. La granulación molida se ensayó para el contenido de SNAC y tinzaparina. Basado en el ensayo de tinzaparina de la granulación, se hicieron los cálculos para los excipientes extragranulares.

25 Los excipientes extragranulares, fosfato de calcio dibásico

deshidratado, sílice pirógena y estearato de magnesio, se cribaron a través de un tamiz de malla 35 y las cantidades requeridas se pesaron. La granulación de SNAC/tinzaparina molida y secada fue transferida a una estructura del mezclador en V 8 cuartos junto con el fosfato de calcio dibásico deshidratado y sílice pirógena se mezclaron durante 15 minutos. Después la mezcla uniformemente probaba, se agregó estearato de magnesio y se mezcló durante 3 minutos. El mezclado resultante se comprimió en tabletas usando una prensa de tabletas de una sola estación EK-O (Korsch AG, Berlín, Alemania). El peso de la tableta marcada fue de 1100 mg con un intervalo aceptable de 1067-1133 mg mientras el espesor de la tableta marcada fue 15 kP con e intervalo aceptable de 10-20 kP.

Tabla 2

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
SNAC	693
Tinzaparina liofilizado (15,000 unidades de heparina USP)	160.60*
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	293.01
Laurilsulfato de sodio	222.19
Sílice pirógena	2.20
Estearato de magnesio	11.00

* -Basado en una potencia de 93.4 U/mg,

65

Ejemplo Comparativo 3
Tabletas de heparina no Liofilizadas

Las tabletas que tienen la formulación mostrada en la Tabla 3 se prepararon por el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 2, a menos que la heparina no sea liofilizada.

Tabla 3

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
SNAC	460
Heparina no liofilizada (30,000 unidades de heparina USP)	170.26*
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	152.95
Laurilsulfato de sodio	8.0
Sílice pirógena	1.6
Estearato de magnesio	8.00

Ejemplo Comparativo 4

Tabletas de Heparina Liofilizadas

Las tabletas que tienen la formulación mostrada en la Tabla 4 se prepararon por el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 2.

Tabla 4

Componente	Cantidad (mg/cápsula)
SNAC	460
Heparina no liofilizada (30,000 unidades de heparina USP)	170.26
Fosfato de calcio dibásico dihidratado	152.95

66

Laurilsulfato de sodio	8.0
Sílice pirógena	1.6
Estearato de magnesio	8.00

5

Ejemplo 2

Datos de las Formulaciones del Ejemplo 1 y Ejemplos
Comparativos 1-4

Se administró a quince sujetos de prueba humanos a cada uno las formulaciones descritas en el Ejemplo 1 y Ejemplos Comparativos 1-4 en 6 períodos, cada una separada por un período de lavado de 72 horas. Para cada período, los sujetos entraron en una clínica la tarde antes de la administración, para comenzar un ayuno de 8 horas iniciado a las 10 p.m. La formulación fue administrada por la mañana en un estado de ayuno. La tabla 5 resume los seis períodos y las formulaciones administradas.

15

Tabla 5

Período	Formulación	Número de Unidades de Dosificación (Tabletas, Cápsulas)	Cantidad Total de Heparina (o tinzaparina) (U)	Cantidad Total de SNAC (mg)
1	Ejemplo Comparativo 1	1	0	0
2	Ejemplo 1	4	60,000	920

20

25

67

3	Ejemplo Comparativo 2	3	45,000	2079
4	Ejemplo 1	6	90,000	1380
5	Ejemplo Comparativo 3	2	60,000	920
6	Ejemplo Comparativo 4 (n=13)	2	60,000	920

10 Para cada periodo, las actividades del antifactor Xa y antifactor
IIa se midieron a partir de las muestras de sangre tomadas en 15 y 5
minutos antes de la dosis y 5, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos después
de la dosis. Las actividades del antifactor Xa y antifactor IIa y los
15 tiempos de aPTF son indicadores de la respuesta de heparina, y
proporcionan una base para comparar la bio-disponibilidad de las
formulaciones respectivas.

Los resultados para los 15 sujetos, se promediaron para cada
periodo de muestra, y se muestran en las Tablas más adelante.

Tabla 6

Actividad del Antifactor Xa (IU/ml)

(Desviación Estándar se muestra entre paréntesis)

Tiempo (minutos)	Periodo					
	1	2	3	4	5	6
-15	.003 (0.0046)	.007 (0.01 10)	0.039 (0.024)	.011 (0.014)	.006 (0.012)	0 (0)

69 68

	-5	.002 (0.0077)	.005 (0.0136)	.024 (0.021)	.003 (0.008)	.002 (0.008)	.002 (0.008)
	5	0 (0)	.012 (0.0224)	.042 (0.046)	.053 (0.055)	.026 (0.029)	.012 (0.019)
5	15	.004 (0.0155)	.051 (0.0885)	.081 (0.061)	.268 (0.166)	.055 (0.051)	.038 (0.048)
	30	.001 (0.0026)	.153 (0.0930)	.129 (0.054)	.355 (0.189)	.051 (0.053)	.025 (0.050)
10	45	0 (0)	.173 (0.1449)	.145 (0.052)	.313 (0.190)	.039 (0.042)	.023 (0.044)
	60	0 (0)	.139 (0.1522)	.116 (0.059)	.212 (0.151)	.009 (0.019)	.005 (0.019)
	90	0 (0)	.075 (0.1041)	.083 (0.044)	.137 (0.132)	.002 (0.006)	0 (0)
15	120	.001 (0.0026)	.041 (0.0508)	.061 (0.033)	.018 (0.022)	.003 (0.007)	.002 (0.006)

Tabla 7**Parámetros Farmacodinámicos del Antifactor Xa de Plasma**

	Período	E _{max} , IU/ml (CV, %)	T _E max, hr (CV, %)	EAUC (0-último) (CV, %)	EAUC (0-inf) (CV, %)	EMRT, hr (CV, %)
20	1	0.01 (160.30)	0.432 (174)	—	—	—
25						

5	2	0.20 (69.42)	0.719 (54.0)	0.2082 (80.39)	0.3935 (62.3 1)	1.24 (28.1)
	3	0.16 (33.41)	0.723 (28.3)	0.1941 (39.77)	0.3241 (28.01)	1.42 (13.4)
	4	0.36 (50.83)	0.707 (20.1)	0.4171 (58.08)	0.4528 (43.43)	1.25 (19.2)
	5	0.07 (70.74)	0.516 (35.5)	0.08632 (55.74)	0.1528 (45.58)	1.14 (45.3)
	6	0.05 (93.81)	0.513 (48.5)	0.06261 (81.38)	—	—

Tabla 8**Actividad del Antifactor II (IU/ml)**

Tiempo (minutos)	Período					
	1	2	3	4	5	6
-15	.089 (0.254)	.025 (0.029)	.039 (0.027)	.035 (0.024)	.024 (0.024)	.015 (0.017)
-5	.026 (0.030)	.025 (0.028)	.062 (0.012)	.045 (0.019)	.028 (0.019)	.023 (0.018)
5	.034 (0.036)	.029 (0.029)	.058 (0.013)	.074 (0.039)	.039 (0.020)	.027 (0.020)
15	.030 (0.033)	.058 (0.057)	.067 (0.016)	.304 (0.135)	.073 (0.031)	.041 (0.025)

30	.033 (0.034)	.137 (0.069)	.079 (0.025)	.383 (0.243)	.074 (0.035)	.038 (0.033)
45	.032 (0.033)	.160 (0.082)	.088 (0.037)	.382 (0.248)	.055 (0.032)	.035 (0.033)
60	.027 (0.031)	.140 (0.090)	.071 (0.036)	.248 (0.211)	.042 (0.018)	.021 (0.030)
90	.024 (0.028)	.107 (0.081)	.083 (0.026)	.165 (0.153)	.048 (0.024)	.018 (0.018)
120	.024 (0.03 1)	.069 (0.040)	.077 (0.016)	.044 (0.024)	.039 (0.021)	.009 (0.013)

Tabla 9**Parámetros Farmacodinámicos del Antifactor IIa de Plasma**

Periodo	E _{max} , IU/ml (CV, %)	T _E max, hr (CV, %)	EAUC (0-último) (CV, %)	EAUC (0-inf) (CV, %)	EMRT, hr (CV, %)
1	0.05 (66.44)	0.511 (119)	0.06896 (80.44)	—	—
2	0.18 (50.08)	0.708 (27.1)	0.2148 (49.14)	0.1702 (16.44)	1.00 (15.5)
3	0.11 (24.65)	1.02 (48.9)	0.1543 (22.40)	—	—
4	0.42 (56.68)	0.773 (29.1)	0.5.028 (63.54)	0.4131 (34.23)	1.18 (12.1)



5	0.09 (35.40).	0.831 (79.8)	0.1011 (33.74)	—	—
6	0.06 (42.54)	0.612 (44.0)	0.06181 (60.62)	—	—

5

Tabla 10

Relación de la Actividad del Antifactor Xa a la Actividad del
Antifactor IIA

10

Tiempo (minutos)	Periodo					
	1	2	3	4	5	6
-15	0.03	0.30	1.00	0.30	0.25	0.00
-5	0.08	0.18	0.39	0.06	0.07	0.10
5	0.00	0.41	0.72	0.72	0.67	0.43
15	0.13	0.89	1.21	0.88	0.75	0.89
30	0.02	1.12	1.64	0.93	0.69	0.68
45	0.00	1.08	1.65	0.82	0.70	0.67
60	0.00	0.99	1.63	0.85	0.21	0.28
90	0.00	0.70	1.00	0.83	0.04	0.00
120	0.03	0.60	0.79	0.41	0.08	0.25

15

20

73 72

Tabla 11**Concentraciones de SNAC plasma (ng/ml)****(Desviación Estándar se muestra entre paréntesis)**

Tiempo (minutos)	Período					
	1	2	3	4	5	6
0	NA	0 (0)	2.36 (9.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5	NA	100.44 (276.47)	1394.87 (1630.58)	60.19 (67.57)	812.04 (648.93)	512.09 (322.79)
10	NA	4731.95 (3900.82)	10139.4 (5481.83)	4168.13 (2515.09)	3612.24 (2286.80)	4339.32 (2010.81)
15	NA	4432.24 (2404.94)	8846.83 (4170.31)	5973.36 (2913.61)	2995.23 (1184.70)	3289.97 (1352.39)
20	NA	1747.60 (1062.02)	4853.39 (3245.89)	4114.45 (2359.29)	1399.63 (762.89)	871.15 (274.5 1)
	NA	693.87 (352.40)	2095.89 (1205.31)	1637.34 (902.59)	682.07 (282.92)	513.43 (160.84)
	NA	535.45 (290.47)	1313.09 (571.42)	833.55 (400.36)	416.42 (218.59)	427.28 (210.71)
	NA	373.32 (273.87)	1247.41 (861.34)	728.43 (529.29)	373.02 (305.72)	344.04 (432.62)

73

Tabla 12

Parámetros Farmacocinéticos del Snac Plasma

Período	Cmax, ng/ml (CV, %)	Tmax, hr (CV, %)	AUC (0-último), ng*hr/ml (CV, %)	AUC (0-inf), ng*hr/ml (CV, %)	T _{1/2} , hr (CV, %)	CL/F, L/hr (CV, %)	Vd/F, L (CV, %)
2	5907.10 (57.65)	0.438 (39.9)	3189.9 (35.630)	3194.0 (24.783)	0.522 (54.6)	301.62 (21.497)	229.13 (61.386)
3	11,874.21 (41.13)	0.392 (42.4)	7611.9 (33.044)	9141.8 (26.432)	0.618 (54.9)	239.91 (24.467)	215.66 (64.28)
4	6,969.23 (39.77)	0.572 (26.1)	4632.7 (22.895)	4783.7 (10.429)	0.444 (39.6)	291.26 (11.009)	188.31 (43.187)
5	4456.64 (41.28)	0.348 (42.9)	2580.5 (30.130)	2833.4 (25.429)	0.454 (38.7)	339.51 (20.392)	226.25 (45.799)
6	4637.60 (40.53)	0.331 (38.0)	2665.5 (26.388)	3016.5 (20.316)	0.730 (45.2)	317.07 (21.644)	326.35 (44.825)

Tabla 13

aPTT Plasma (segundos)

(Desviación Estándar se muestra ente paréntesis)

Tiempo (minutos)	Período					
	1	2	3	4	5	6
0	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)

74

	15	28 (2)	27 (2)	—	—	—	—
	30	28 (2)	35 (6)	31 (4)	47 (15)	29 (3)	29 (3)
5	45	27 (3)	38 (11)	31 (4)	49 (20)	28 (3)	28 (3)
	60	25 (4)	32 (6)	30 (3)	48 (23)	27 (2)	27 (2)
10	120	25 (2)	28 (2)	28 (2)	34 (13)	26 (2)	27 (2)
	480	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)

15

Tabla 14

Parámetros Farmacocinéticos del aPTT Plasma

Período	E _{max} , sec (CV, %)	TE _{max} , hr (CV, %)	EAUC (0-último) sec*hr (CV, %)
1	27 (11)	0.305 (127)	52.795 (9.5374)
2	38 (28)	0.604 (25.6)	64.372 (17.531)
3	32 (13)	0.583 (17.3)	58.736 (9.5973)

20

25

75

4	54 (41)	0.771 (49.8)	82.333 (32.203)
5	29 (11)	0.408 (63.0)	54.809 (7.924)
6	29 (12)	0.469 (48.6)	67.017 (12.861)

Como se muestra en las Tablas 6 y 8 y Figuras 1 y 2, las formulaciones de heparina húmedas generalmente muestran las altas actividades del antifactor Xa y IIa (Períodos 2 y 4) donde el placebo (Período 1) y tabletas de heparina/SNAC no-húmedas (Períodos 3, 5 y 6). Como se muestra en la Tabla 13, las formulaciones de heparina húmedas generalmente muestran los tiempos del aPTT plasma incrementados donde el placebo y tabletas de heparina/SNAC no-húmedas.

Ejemplo 3

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones mostradas en las Tablas 15a, 15b y 15c se prepararon como se describe más adelante.

Tabla 15c

Componente	mg/cápsula (3% por peso)
SNAC	230.00
Heparina Sódica, USP (15,000 unidades)	≤ 107.14
Polietilenglicol 300, NF (PEG 300)	265.00

Capmul® PG8	107.00
Agua Purificada, USP	54.00
Aceite de Soja, USP Super Refinado	QS (≥ 5.58)
Peso Total	765.00

Tabla 15b

Componente	mg/cápsula	% en peso de la cápsula	Intervalo aceptable (mg)
SNAC	383.00	28.24	371.5 - 394.5
Heparina Sódica, USP (15,000 unidades)	≤ 178.57	13.17	≤ 173.2 - 184.0
Polietilenglicol 300, NF (PEG 300)	508.00	37.46	492.8 - 523.2
Capmul® PG8	190.00	14.01	184.3 - 195.7
Agua Purificada, USP	95.00	7.01	92.2 - 97.9
Aceite de Soja, USP Super Refinado	≥ 0.11	≥ 1.43	≥ 0.106 - 0.113
Peso Total	1356.00	100.00	1315.3 - 1396.7

Tabla 15c

Componente	mg/cápsula	% en peso de la cápsula	Intervalo aceptable (mg)
SNAC	250.00	21.37	142.5 - 257.5
Heparina Sódica, USP (15,000 unidades)	≤ 267.88	≤ 22.89	≤ 259.8 - 275.9

5

Polietilenglicol 300, NF (PEG 300)	405.00	34.62	392.9 - 417.2
Capmul® PG8	164.00	14.02	159.1 - 168.9
Agua Purificada, USP	8 1.99	7.00	79.5 - 84.4
Aceite de Soja, USP (Super Refinado)	≥ 1.15	≥ 0.10	≥ 1.12-1.18
Peso Total	1170.00	100.00	1134.9 - 1205.1

Preparación de la masa de gel

10

La masa de gel para las cápsulas tiene la formulación mostrada en la Tabla 16 más adelante y preparada como sigue. Un tanque que sostiene el gel fue precalentado a 55°C. El calentador de la cámara de agua caliente del fundidor de gel se giró y el regulador de temperatura se fijó a 90°C. La cantidad requerida de agua purificada, USP fue

15

pesada y cargada en el fundidor de gel y el mezclador se giró.

Aproximadamente 3 kilogramos del agua purificada requerida, USP se reservaron en un recipiente separado para transferencia de color. La cantidad requerida de la glicerina, 99.7%, USP fue cargada en el fundidor de gel seguido por raspado del recipiente para asegurar la

20

transferencia completa. La cantidad requerida de sorbitol líquido anhidrizado, USP se cargó en el fundidor de gel y el recipiente se desechó para asegurar la transferencia completa. La puerta de acceso y todas las válvulas de liberación en la cúpula del fundidor de gel entonces se cerraron y dejaron calentar hasta que la temperatura fue

25

mayor o igual a 80°C. La puerta de acceso y válvulas de liberación del

fundidor de gel se abrieron y la cantidad requerida de gelatina, NF
cargados en el fundidor de gel e inactivación del mezclador después de
la adición se completo. La puerta de acceso y válvulas de presión se
cerraron, el mezclador giró en y el controlador del calentador de la
5 cámara de agua caliente se fijó a 85°C. El mezclado y calentado se
continuó durante 75 ± 10 minutos después de que la temperatura
alcanzó por lo menos 80°C. La masa de gel fue examinada (si no hay
evidencia visual de partículas sin disolver no se hace la masa de gel).
Se conectó la manguera de agua de la bomba de vacío a la salida de
10 agua y el agua fría y bomba de vacío se giraron. La masa de gel se
desgasificó y el mezclador y bomba de vacío se inactivaron después de
que la masa de gel no tenga ninguna evidencia visual de burbujas de
aire.

El White Opatint G-18000 se mezcló completamente en su
15 recipiente original con una cuchilla de acero inoxidable y la cantidad
requerida fue pesada. Los FD&C Green No. 3 y D&C Yellow No. 10 se
pesaron y disolvieron en aproximadamente un cuarto ($1/4$) del agua
reservada.

La puerta de acceso del fundidor de gel se abrió y la Opatint y
20 mezcla de tinte se agregaron lentamente con el mezclado. Las válvulas
de liberación y la puerta de acceso entonces se cerraron y la bomba de
vacío se giró. La masa de gel colorizada se desgasificó durante 10 ± 5
minutos seguidos por la liberación de todas las válvulas y se desactivó
el mezclador y la bomba de vacío. Se tomaron las muestras para
25 determinar la viscosidad y contenido de agua. El contenido de agua de

la masa de gel se ajustó a aproximadamente 26% agregando agua si es menor del 26% o el calentamiento adicional es de alrededor del 26%. La masa de gel fue transferida a un tanque que mantiene el gel precalentado, pre-pesado y la temperatura mantenida a

5 aproximadamente 55°C.

Tabla 16

Componente	Cantidad requerida (kg)	% p/p	intervalo (mg)
10 Gelatina, NF (150 Bloom Lined Bone, Tipo B)	61.500	41.00	59.66 - 63.35
Glicerina, 99.7%, USP	21.000	14.00	20.37 - 21.63
Sorbitol Líquido Anhidrizado, USP (Sorbitol Especial, 76%)	13.500	9.00	13.10 - 13.91
15 Agua Purificada, USP	50.964	33.98	49.44 - 52.49
WhiteOpatint G-18000	3.000	2.00	2.91-3.09
FD&C Green No. 3	0.021	0.014	0.02 - 0.022
D&C Yellow No. 10	0.015	0.010	0.0148 - 0.0155
Peso Total	149.996		145.50 - 154.50

Preparación de Cápsulas de gelatina blanda de Heparina/SNAC

La cantidad requerida de heparina sódica, USP fue molida a un tamaño de partícula no mayor de 180 µm usando un Quadro Comil® 197 equipado con un impulsor redondo y una Comil Screen 2A006R04227587

25 (malla 80). Las cantidades requeridas de polietilenglicol 300, NF (PEG

A 80

300) Capmul® PG8, agua purificada, USP, y aceite de soja, USP se pesaron y transfirieron a un recipiente de acero inoxidable clasificado apropiadamente. Un agltador superior fue colocado a la mezcla y el recipiente colocado en una placa caliente. El mezclado y calentado se iniciaron. Se continuó el calentado hasta que la temperatura de la mezcla alcanzó $40 \pm 10^{\circ}\text{C}$ después de lo cual la mezcla fue cubierta con nitrógeno.

Para los de 250 mg/37,500 IU de formulación, el SNAC se cargó en la mezcla mientras se agitaba. El mezclado se continuó hasta que el SNAC fue bien distribuido. La heparina sódica, USP se cargaron en la mezcla con agitación continua. El mezclado se continuó hasta que la heparina fue bien distribuida. El mezclador entonces se inactivó y cuchillas y hojas del mezclador se rasparon para limpieza.

Para los 383 mg/25,000 de formulación, los SNAC y heparina molidos se mezclaron en una bolsa por aproximadamente 1 minuto. La mezcla resultante se cargó en el sistema solvente y se continuó el mezclado hasta que la mezcla de heparina/SNAC fue bien distribuida. El mezclador entonces fue inactivado y las cuchillas y hojas del mezclador se rasparon para limpieza.

Para cualquier formulación la suspensión resultante fue eliminada de la placa caliente y molida usando un Vertical Colloid Mill con tolva. El tamaño agregado de la suspensión antes y después del molido fue determinado usando un calibrador de finura. El molido fue continuado hasta que el tamaño agregado fue menor de $180\ \mu\text{m}$. La temperatura de la suspensión fue medida después de completar el molido. Si es

necesario la suspensión fue recalentada a una temperatura entre 30-50°C. La suspensión entonces se colocó en una cámara de vacío y desgasificada hasta que no se observó ninguna burbuja. Las muestras en-proceso de la suspensión de heparina/SNAC entonces se recolectaron. La suspensión de heparina/SNAC se cubrió y mantuvo de 30-50°C con mezclado lento continuo.

La formulación de la cápsula de gelatina blanda de heparina/SNAC se encapsuló con masa de gel preparada como se describió anteriormente usando un Bochang Encapsulator. 1% p/p de la solución de lecitina de soja con Miglyol 812 (triglicérido caprílico/cáprico) se utilizó como lubricante para la máquina de encapsulado. La suspensión de heparina/SNAC se cargó en la tolva del encapsulador y se agitó continuamente. El equipo se estableció de modo que el peso del relleno de la cápsula marcada fue de 1267 mg con un intervalo aceptable de 1204 a 1330 mg, el espesor unión del borde de salida aceptable fue de por lo menos 0.25 mm y el espesor de cinta tiene un marcado de 0.81 ± 0.05 mm. Después de la encapsulación, las cápsulas se secaron hasta que el contenido de agua de la cubierta de gel fue menor o igual al 8% y al contenido de agua del material de relleno (suspensión de heparina/SNAC) fue menor o igual al 9%. Después del secado las muestras se enviaron para la prueba de liberación. Las cápsulas entonces se empaquetaron en un frasco de boca ancha HDPE blanco de 100 cc con 38 mm de Child Resistant, forrado con laminilla, adecuado para tapas selladas de inducción y espiral de algodón de baja humedad. Con treinta (30) cápsulas se lleno cada frasco.

Ejemplo 4

La cápsulas de gelatina dura que contienen 15,000 IU de heparina, 250 mg de SNAC, 15% (p/p) de Capmul® PG8 (monocaprilato de propilenglicol) o Capmul® MCM (caprilato/caprato de gliceril) (disponible de Abitec Corp. de Columbus, OH), 37% de PEG 300, y 1% de laurilsulfato sódico se prepararon como se describe más adelante. Las cápsulas de gelatina dura también se prepararon con la formulación anteriormente mencionada sin SNAC o con 2% de Carbopol® 934P (disponible de Noveon de Cleveland, OH).

Primero, los excipientes líquidos (por ejemplo Capmul® PG-8 o Capmul® MCM y PEG-300) se mezclaron en un mortero para obtener una mezcla líquida homogénea. A esta mezcla, varios componentes sólidos se incorporaron lentamente en proporciones hasta que se obtuvo una mezcla homogénea de consistencia de pasta (o suspensión). Estos materiales sólidos incluyeron SNAC, heparina, laurilsulfato sódico, y opcionalmente Carbopol® 934P. Una vez que la homogeneidad de la pasta (o suspensión) fue asegurada, la mezcla fue llenada manualmente en cápsulas de gelatina dura de tamaño apropiado. Las cápsulas llenadas fueron selladas en la conexión entre el cuerpo y la tapa humedeciendo el borde del cuerpo con la mezcla 50:50 (% v/v) de alcohol etílico y agua purificada. Las cápsulas se almacenaron enfriadas a -20°C hasta uso.

Ejemplo 5

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones mostradas en la Tabla 15a, preparada como se describe en el Ejemplo

83

3, se administraron a 4 monos Rhesus machos como sigue. Los monos Rhesus que pesan entre 3.5 – 5.0 kg fueron ayunados durante la noche antes de los experimentos y alimentados de nuevo aproximadamente 2 horas después de la dosificación del sólido. El agua fue retenida a partir de 30 minutos antes de la dosificación hasta 30 minutos después de la dosificación, a excepción de estas cantidades usadas para la dosificación. La forma de cada dosificación fueron liberada en la parte trasera de la boca usando una pistola de píldora. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis inversa en la cavidad bucal para facilitar el tragado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse que el sólido fue tragado.

Las cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación se muestran en la Tabla 1 y preparadas como se describe en el Ejemplo 1, se administraron a 7 monos Rhesus machos como se describe anteriormente.

El antifactor Xa de las muestras de sangre fue medido alrededor de 400 minutos. Los resultados para cada grupo se promediaron, y se muestran en la Figura 3.

Ejemplo 6

Se prepararon cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación descrita en el Ejemplo 4 (15,000 IU de heparina, 250 mg de SNAC, 15% (p/p) de Capmul® PG8, 37% de PEG 300. y 1% de laurilsulfato sódico) con y sin 2% de Carbopol® 934P. También se prepararon cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación descrita en el

Ejemplo 4, pero sin SNAC.

Las cápsulas que contienen SNAC y heparina con o sin Carbopol se administraron a 8 monos Cynos mediante el siguiente procedimiento. Los monos cinomolgos fueron ayunados por lo menos 24 horas antes de la dosificación. Una cápsula fue insertada en la punta de una tubería, y se impulsó con aire para descargar la cápsula en el estómago. Se regresó el alimento 2 horas después de la dosificación. Siempre había agua disponible. Aproximadamente 1.3 ml de sangre entera se recolectaron en tubos citratados a pre-dosis, y alrededor de 400 minutos después de la dosificación. Se midió el antifactor Xa de las muestras de sangre.

Las cápsulas sin SNAC se administraron a 4 monos Cynos como se describe arriba.

Los resultados para cada uno de los tres grupos fueron promediados, y se muestran en la Figura 4.

Ejemplo 7

Se prepararon cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación mostrada en la Tabla 17, y se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las cápsulas se administraron a un grupo de 8 monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

Tabla 17

Componente	Cantidades
SNAC	250.0

76 85

Heparina Sódica, USP	15,000 IU
Polietilenglicol (PEG) 300	37 % en peso
Laurilsulfato sódico	1 % en peso
Capmul PG8 (monocaprilato de propilenglicol)	15 % en peso

Se midió el antifactor Xa a partir de muestras de sangre alrededor de 6 horas. Los resultados se promediaron, y se muestran en la figura 5.

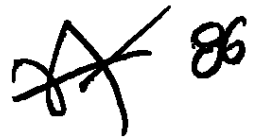
Ejemplo 8

Las cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación mostrada en la Tabla 18 se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las cápsulas se administraron a un grupo de 8 monos Rhesus.

Tabla 18

Componente	Cantidades
SNAC	250.0
Heparina Sódica, USP	14,930 IU
Polietilenglicol (PEG) 300	37 %
Laurilsulfato sódico	1
Capmul® MCM (mono y di-glicéridos de ácidos grasos de cadena media (principalmente caprílico y cáprico))	15 %

El Capmul® MCM está disponible de Abitec Corporation de Columbus, Ohio. Esta formulación es idéntica a la del Ejemplo 7 excepto



que Capmul® MCM es sustituido por Capmul® PG8.

El antifactor Xa fue medido a partir de las muestras de sangre alrededor de 6 horas. Los resultados se promediaron, y se muestran en la Figura 6.

5 Los resultados de los Ejemplos 7 y 8 (figuras 5 y 6) se sobreponen en la Figura 7.

Ejemplo 9

10 La cápsula de gelatina dura que tiene la formulación mostrada en la Tabla 1 y preparada como se describe en el Ejemplo 1 fue administrada a 4 monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. El antifactor Xa fue medido durante un período de aproximadamente 400 minutos después de la administración.

Los resultados se promediaron y se muestran en la Figura 8.

15

Ejemplo 10

Las cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación mostrada en la Tabla 1 y preparadas como se describe en el Ejemplo 1 se administraron a un grupo de 4 monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

20

Las actividades del antifactor Xa y aPTT fueron medidas alrededor de 400 minutos. Los resultados se promediaron y se muestran en la Figura 9.

Ejemplo 11

25 Las cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación mostradas en la Tabla 19 se prepararon como se describe en el Ejemplo 1. Las

87

cápsulas se administraron a 4 monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

Tabla 19

Componente	Cantidad Marcada (mg/cápsula)
SNAC	229.59
Heparina sódica, USP	107.14 (15,000 Ui)
Polietilenglicol (PEG) 300	226.13
Monocaprilato de propilenglicol (Capmul® PG8)	100.44

La formulación de la Tabla 19 es idéntica a la formulación de la Tabla 1 excepto que se excluya el laurilsulfato sódico. Las actividades de antifactor Xa y APTT fueron medidas alrededor de 400 minutos. Los resultados se promediaron y se muestran en la figura 10.

Ejemplo 12

Las cápsulas de gelatina dura que tienen la formulación del Ejemplo 1, pero con cantidades que varían de SNAC tales que la relación de SNAC:Heparina fue 0.5:1, a 1:1, 2:1, y 2.5:1. (En el Ejemplo 1, la relación de SNAC:heparina fue de aproximadamente 2.5:1). Las cápsulas se administraron a monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Las formulaciones que contienen 0.5:1, 1:1, 2:1, 2.5:1 de SNAC:heparina se administraron a 4, 4, 4 y 7 monos, respectivamente.

Las actividades del antifactor Xa fueron medidas a partir de

muestras de sangre durante aproximadamente 400 minutos. Los promedios para los cuatro grupos se muestran en la figura 11.

Ejemplo 13

Las pruebas de estabilidad fueron conducidas en las cápsulas de gelatina dura descritas en el Ejemplo 1. Las cápsulas se administraron a monos Rhesus mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5. Las cápsulas se almacenaron durante 15 días a 40°C y 75% de humedad relativa o 25°C y 60% de humedad relativa. Las cápsulas entonces se administraron a dos grupos de monos Rhesus. Las actividades de antifactor Xa y aPTT se midieron alrededor de aproximadamente 400 minutos para cada administración.

Estos resultados se promediaron y se muestran en las Figuras 12 y 13.

La figura 14 compara las actividades promedio del antifactor Xa para las cápsulas semisólidas descritas en el Ejemplo 1 y administradas el día que fueron formuladas (t=0) y después de 15 días (t=15 días) a 25°C/60% RH. La figura 15 compara la actividad promedio del antifactor Xa para la cápsula semisólida descrita en el Ejemplo 1 y administrada el día que fue formulada (t=0) y después de 15 días (t=15 días) a 25°C/75% RH. Las cápsulas se administraron a monos Rhesus mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo 5.

Ejemplo Comparativo 5

Preparación de Tabletas (sin Heparina)

Las tabletas que tienen la formulación descrita en la Tabla 20 se prepararon como se describe abajo.

Tabla 20

Componente	mg/tableta (Marcada)	% del peso de la tableta	mg/tableta (intervalo aceptable)
SNAC	383.00	47.88	371.351-394.49
Propilenglicol, USP/EP/JP	40.0	5.00	38.80-41.2
Capmul® PG8	80.0	10.00	77.6- 82.40
Fosfato de Calcio Dibásico, Anhidro, USP/BP (Emcompress Anhidro)	≥ 268.75	≥ 33.59	
Dióxido de Silicona Coloidal, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	16.00	2.00	15.52-16.48
Povidona K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	4.25	0.53	4.12-4.37
Estearato de Magnesio, NF/EP/JP	8.00	1.00	7.76-8.24
Peso Total	800.00	100.00	776-824.00

El SNAC y una porción de Emcompress™ intragranular (disponible de JRS Pharma, Patterson, NY) se pesaron, transfirieron a una cubierta del mezclador en V de acero inoxidable de 16 cuartos y mezclaron durante 15 minutos. La mezcla resultante entonces fue dividida en cuatro sub-lotes para granulación. Para la granulación de cada sub-lote la mezcla de SNAC fue transferida a un tazón de 5 l de un granulador de

alto esquileo Key Instruments KG-5 (disponible de Key Instruments, Trevose, PA). La granulación primero fue realizada usando una mezcla de la cantidad requerida de Capmul® PG8 y propilenglicol mientras que el líquido de granulación seguido por la cantidad requerida de solución de Povidone K90 (disponible de BASF, Ludwigshafen, Alemania) en agua como el fluido de granulación. La granulación se completó con agua purificada como el fluido de granulación final. La granulación resultante fue transferida a un recipiente revestido de polietileno para el almacenamiento en-proceso. Los otros tres sub-lotes también se granularon y almacenaron de una manera similar. Las granulaciones se transfirieron a las bandejas de acero inoxidable y se secaron en un horno de vacío a aproximadamente 4°C por al menos 4 horas. Los gránulos secados se transfirieron en una bolsa de polietileno y se mezclaron por no menos de un minuto. Los gránulos mezclados se molieron usando un molino Vector Granul Mill Jr. (disponible de Vector Corp., Marion, IA) equipado de una pantalla de malla 35. El contenido de humedad de los gránulos molidos fue determinado usando un Karl-Fisher Coulometer. Los gránulos se consideraron secos si el contenido de humedad no es mayor de 10% p/p. Si el contenido de humedad es mayor de 10% p/p, el secado es continuado hasta que un contenido de humedad aceptable sea obtenido. El contenido de humedad de la granulación fue utilizado para cálculos para ajustar la cantidad de Emcompress™ anhidro extragranular que se agrega a la granulación. Los gránulos secados son transferidos a un recipiente revestido de polietileno para el almacenamiento en-proceso.

La cantidad requerida de Aerosil® 200 VV Pharma (disponible de Degussa AG, de Wolfgang, Alemania) fue tamizada a través de una pantalla de malla 35. La porción restante de la cantidad de Emcompress™ anhidro también fue pesada. Los gránulos secados
5 entonces se transfirieron a una cubierta del mezclador en V de acero inoxidable de 16 cuartos. El Aerosil® 200 VV Pharma y Emcompress™ anhidro se transfirieron a la misma cubierta del mezclador en V. La cubierta fue montada en la unidad accionadora del mezclador en V Patterson-Kelly (disponible de Patterson-Kelly Co., Stroudsburg East,
10 PA) y mezclada durante 15 minutos. Después de una comprobación de uniformidad de la mezcla exitosa, la cantidad requerida de estearato de magnesio fue pesada, tamizada a través de una pantalla de malla 35 y transferida a la cubierta del mezclador en V. El material fue mezclado durante 3 minutos. La mezcla resultante fue comprimida en tabletas
15 usandó una prensa de tabletas de una sola estación Korsch EK-O (disponible de Mori Machinery Co., Okayama, Japón) equipada con una estampadora que forma óvalos de 16.5 mm por 7.5 mm. Durante la compresión, se realizaron las siguientes pruebas en-proceso, friabilidad, dureza de la tableta, peso de la tableta, espesor de la tableta y
20 desintegración. El peso de la tableta marcada fue de 800 mg con un intervalo aceptable de 776 – 824 mg y la dureza de la tableta marcada fue 8 Kp con un intervalo aceptable de 5 - 11 KP. Después de probar la liberación, las tabletas se empaquetaron en 30 frascos HDPE contados con espirales farmacéuticos, tapa resistente a niños y revestimiento de
25 sellado de inducción.

92

Ejemplo Comparativo 6

Preparación de tabletas de Heparina/SNAC (25,000/383)

Las tabletas de Heparina/SNAC que tienen la formulación descritas en la Tabla 21 se prepararon como se describe en seguida.

5

Tabla 21

10

15

20

25

Componente	mg/tableta (Marcada)	% del peso de la tableta	mg/tableta (intervalo aceptable)
SNAC	383.00	47.88	371.51-394.49
Heparina Sódica, USP (25,000 Unidades)	≤ 178.57	≤ 22.32	173.21-183.93
Propilenglicol, USP/EP/JP	40.00	5.00	38.80-41.2
Capmul® PG8	80.00	10.00	77.6 - 82.40
Fosfato de Calcio Dibásico, Anhidro, USP/BP (Emcompress Anhidro)	≥ 90.18	≥ 11.27	87.47 -92.89
Dióxido de Silicona Coloidal, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	16.00	2.00	15.52-16.48
Povidona K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	4.25	0.53	4.12 -4.37
Estearato de Magnesio, NF/EP/JP	8.00	1.00	7.76 - 8.24
Peso Total	800.00	100.00	776 - 824.00

Ux 93

La cantidad requerida de heparina sódica, USP y SNAC molido se pesó, transfirió a una cubierta del mezclador en V de acero inoxidable de 16 cuartos y se mezcló durante 15 minutos. La mezcla resultante se dividió en cuatro sub-lotes para granulación. Para la granulación de cada sub-lote la mezcla de heparina/SNAC se transfirió a un tazón de 5 l de un granulador de alto esquiteo Key Instruments KG-5. La granulación primero fue realizada usando una mezcla de la cantidad requerida de Capmul® PG8 y propilenglicol mientras que el fluido de granulación seguido por la cantidad requerida de solución de Povidone K90 en agua como el fluido de granulación. La granulación se completó con agua purificada, USP como el fluido de granulación final. La granulación resultante fue transferida a un recipiente revestido de polietileno para el almacenamiento en-proceso. Los otros tres sub-lotes también fueron granulados y almacenados de una manera similar. Las granulaciones después se transfirieron a las bandejas de acero inoxidable y secadas en un horno de vacío a aproximadamente 40°C por al menos 4 horas. Los gránulos secados se transfirieron en una bolsa de polietileno y se mezclaron por no menos de un minuto. Los gránulos mezclados se molieron utilizando un molino Vector Granul Mill Jr. equipado con una pantalla de malla 35. El contenido de humedad de los gránulos molidos fue determinado usando un Karl-Fisher Coulometer. Los gránulos se consideraron secos si el contenido de humedad no es mayor de 10% p/p. Si el contenido de humedad es mayor del 10% p/p deberá continuarse el sacado. Las muestras se extraen para el ensato de SNAC y heparina en la granulación seca. El ensayo de heparina (como es) se utiliza para

42p 95

frascos HDPE contados con espirales farmacéuticos, tapa resistente a niños y revestimiento de sellado de inducción.

Ejemplo Comparativo 7

Preparación de tabletas de Heparina/SNAC (37,500/250)

- 5 Las tabletas de heparina/SNAC que tienen la formulación descritas en la Tabla 22 se prepararon mediante el procedimiento descrito en el Ejemplo Comparativo 6.

Tabla 22

10	Componente	mg/tableta (Marcada)	% del peso de la tableta	mg/tableta (intervalo aceptable)
	SNAC	250	32.1	242.5 - 257.5
	Heparina Sódica, USP (37,500 Unidades)	≤ 287.9	≤ 34.3	259.8 - 275.9
15	Propilenglicol, USP/EP/JP	39.0	5.00	37.8 - 40.2
	Capmul PG8	78.0	10.00	75.7 - 80.3
	Fosfato de Calcio Dibásico, Anhidro, USP/BP (Emcompress Anhidro)	≥ 117.8	≥ 15.1	≥ 114.3 - 121.3
20	Dióxido de Silicona Coloidal, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	15.6	2.00	15.1 - 16.1
	Povidona K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	3.90	0.50	3.8 - 4.0

25

AX 96

Estearato de Magnesio, NF/EP/JP	7.8	1.00	7.6 - 8.0
Peso Total	780.00	100.00	756.6- 803.4

5

Ejemplo Comparativo 8

Preparación de Heparina/SNAC líquido

18 ml de la solución de SNAC/heparina descrita en el Ejemplo 1 de la Publicación Internacional No. WO 01/34114, la cual es incorporada por este medio por referencia, se prepararon. La solución contenía

10

90,000 IU de heparina y 2430 mg de SNAC.

Ejemplo 14

A quince sujetos de prueba humanos se les administró las formulaciones descritas en la carta más adelante, cada una separada por un período de estrechamente 72-horas. Para cada período, los

15

sujetos entraron en una clínica la tarde antes de la administración para iniciar un ayuno de ocho horas comenzar a las 10 p.m. La formulación fue administrada por la mañana en un estado de ayunado. La Tabla 23 resume los períodos y las formulaciones administradas.

Tabla 23

20

Período	Formulación	Número de unidad de dosificación (Tabletas, Cápsulas)	Cantidad total de Heparina (IU)	Cantidad total de SNAC (IU)
A	Ejemplo Comparativo 5 ("dosis control SNAC")	3	0	1149

25

97

5

10

15

B	Ejemplo 3, Tabla 15C ("relación de cápsula 1:1")	2	75,000	500
C	Ejemplo Comparativo 8 ("relación de tableta 1:2.5")	3	75,000	1149
D	Ejemplo Comparativo 7 ("relación de tableta 1:1")	2	75,000	500
E	Ejemplo 3, Tabla 15B (relación de cápsula 1:2.5)	3	75,000	1149
F	Ejemplo Comparativo 8 ("dosis de referencia del líquido")	18 ml (Líquido)	90,000	2430

20

25

Para cada período, las actividades del antifactor Xa y IIa y los tiempos de aPTT fueron medidos a partir de las muestras de sangre tomadas en 10 minutos antes de la dosificación, en la dosificación, y 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 480 minutos después de la dosificación. Las actividades del Antifactor Xa y IIa y los tiempos de aPTT son indicadores de la respuesta de heparina, y proporcionan una base para comparar la biodisponibilidad de las formulaciones respectivas.

Los resultados de APTT y del Antifactor IIa y Xa para los 15 sujetos se promediaron para cada período de muestra, y se muestran en seguida.

Tabla 24
aPTT plasma (segundos)
(Desviación Estándar se muestra entre paréntesis)

5	Tiempo (minutos)	Periodo					
		1	2	3	4	5	6
	-10	29.7 (3.0)	29.4 (2. 1)	30.1 (3.4)	30.0 (2.4)	29.8 (2.5)	29.2 (2.5)
	0	29.1 (2.5)	29.1 (2.1)	29.4 (2.5)	29.4 (2.2)	28.9 (2.0)	29.1 (2.7)
10	15	30.1 (2.9)	31.6 (2.4)	37.5 (6.7)	32.4 (2.7)	32.7 (6.9)	41.1 (14.8)
	30	29.5 (2.70)	75.1 (54.8)	51.6 (25.6)	37.1 (8.4)	89.1 (63.8)	52.1 (42.8)
	45	29.3 (2.6)	78.4 (56.4)	60.2 (48.1)	38.1 (12.9)	102.6 (72.1)	53.7 (43.2)
	60	29.6 (2.4)	73.0 (57.8)	51.7 (32.6)	35.9 (11.4)	97.0 (72.7)	51.7 (43.0)
15	90	29.4 (2.4)	50.8 (31.7)	41.5 (18.8)	32.8 (7.5)	79.7 (66.8)	44.2 (36.7)
	120	29.7 (2.3)	39.5 (16.1)	34.0 (7.9)	30.4 (2.6)	60.9 (50.4)	36.3 (19.0)
20	480	29.3 (2.6)	29.2 (2.0)	29.4 (2.5)	29.4 (2.5)	29.3 (2.3)	29.3 (2.2)

25 Estos resultados se muestran en la Figura 16.

100 99

Tabla 25
Parámetros Farmacodinámicos de aPTT

Grupo de tratamiento	Emax, IU/ml (Desviación Estándar)	Tmax, hora (Intervalo Intermedio)*	EAUC (0-último), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)	EAUC (0-inf), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)
A	1.51 (2.30)	0.75 (0.25-8.00)	2.634 (3.925)	2.634 (3.925)
B	56.14 (57.39)	0.50 (0.50-1.00)	84.100 (109.584)	84.100 (109.584)
C	31.76 (47.78)	0.75 (0.50-1.00)	42.865 (66.157)	42.865 (66.157)
D	9.31 (11.70)	0.50 (0.25-0.75)	12.088 (15.239)	12.088 (15.239)
E	80.30 (77.38)	0.75 (0.25-1.50)	184.236 (240.894)	184.236 (240.894)
F	25.89 (42.59)	0.75 (0.25-8.00)	55.308 (120.021)	55.308 (120.021)

Tabla 26
Análisis Farmacodinámico de aPTT

Variable	Comparación	Prueba (Medio LS)	Referencia (Medio LS)	Diferencia	90% del intervalo de Confidencia
EAC(0- ULTIMO) IU * hr/ml)	B - F	84.100	55.308	28.793	-31.3, 88.87
	C - F	42.865	55.308	-12.44	-72.5, 47.64
	D - F	12.088	55.308	-43.22	-103, 16.86

5

	E - F	184.236	55.308	128.93	68.85, 189.0
	E - B	184.236	84.100	100.14	40.06, 160;2
	C - A	42.865	2.634	40.231	-19.8, 100.3
	C - D	42.865	12.088	30.777	-29.3, 90.85
	B - D	84.100	12.088	72.012	11.93, 132.1
	E - A	184.236	2.634	181 .60	121.5, 241.7
	E - C	184.236	42.865	141.37	81.29, 201.4
Emax (IU/ml)	B - F	56.143	25.887	30.257	8.011, 52.50
	C - F	31.757	25.887	5.870	-16.4, 28.12
	D - F	9.310	25.887	-16.58	-38.8, 5.669
	E - F	80.303	25.887	54.417	32.17, 76.66
	E - B	80.303	56.143	24.160	1.915, 46.41
	C - A	31.757	1.513	30.243	7.998, 52.49
	C -D	31.757	9.310	22.447	0.201, 44.69
	B - D	56.143	9.310	46.833	24.59, 69.08
	E - A	80.303	1.513	78.790	56.54, 101.0
	E - C	80.303	31.757	48.47	26.30, 70.79

10

15

Como se muestra en la Tabla 24 y Figura 16, el aPTT largo ocurrió en el orden descendente siguiente; relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) relación de la cápsula de gelatina blanda 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C), dosis líquida de SNAC/Heparina (Grupo de Tratamiento F), relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D), y la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A). El aumento en aPTT

20

25

fue aproximadamente 2.4 veces mayor con la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 que con la relación de la tableta 1:2.5 y aproximadamente 3 veces mayor con la dosis líquida de SNAC/heparina.

Mostrado en la tabla 26, basado en un intervalo de confianza del 90% alrededor de la diferencia para los resultados de aPTT bajo un Least Squares Means Analysis, las comparaciones de la formulación que muestran las diferencias significativas estadísticas para EAUC(0-último) tienen la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A), relación de la cápsula 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a la dosis de referencia líquida (Grupo de Tratamiento F), relación de la cápsula 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a la relación de la cápsula 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la cápsula 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a la relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C) y relación de la cápsula 1:1 (Grupo de Tratamiento B) a la relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D). Las comparaciones de la formulación muestran las diferencias estadísticamente significativas para Emax siendo como sigue: relaciones cápsula y tableta 1:2.5 (Grupos de Tratamiento E y C) a dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A), relación de la cápsula 1:2.5 y relaciones 1:1 (E y B) a dosis de referencia líquida (Grupo de Tratamiento F), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a relación de la cápsula 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C), relación de la cápsula 1:1 (Grupo de Tratamiento B) a relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D), y relación de la tableta 1:2.5

153 b2

(Grupo de Tratamiento C) a relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D).

Tabla 27

Concentraciones de Plasma del Antifactor IIa (IU/ml)

(Desviación Estándar se muestra entre paréntesis)

Tiempo (minutos)	Grupo de Tratamiento					
	A	B	C	D	E	F
-10	BLQ*	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	BLQ	0.07 (0.05)	0.12 (0.04)	0.08 (0.05)	0.07 (0.06)	0.11 (0.08)
30	BLQ	0.30 (0.20)	0.20 (0.11)	0.12 (0.08)	0.33 (0.23)	0.15 (0.16)
45	BLQ	0.33 (0.22)	0.21 (0.13)	0.12 (0.10)	0.40 (0.33)	0.16 (0.17)
60	BLQ	0.29 (0.21)	0.20 (0.13)	0.10 (0.11)	0.39 (0.34)	0.15 (0.18)
90	BLQ	0.20 (0.16)	0.14 (0.10)	BLQ	0.31 (0.31)	0.11 (0.15)
120	BLQ	0.14 (0.13)	0.10 (0.07)	BLQ	0.23 (0.24)	0.08 (0.11)
480	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

*Los valores intermedios debajo de 0.05 IU/ml se denotan como debajo

104/103

del límite de cuantificación (DLQ). Para propósitos estadísticos, los valores individuales debajo del límite de cuantificación (BLQ) se fijan a 0.025 IU/ml.

Los resultados anteriores por encima de 120 minutos se muestran en la figura 17.

Tabla 28

Parámetros Farmacodinámicos del Antifactor IIa Plasma

Grupo de tratamiento	Emax, IU/ml (Desviación Estándar)	Tmax, hora (Intervalo Intermedio)*	EAUC (0-último), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)	EAUC (0-inf), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)
A	0.04 (0.04)	0.50 (0.25-8.00)	0.262 (0.261)	0.324 (0.236)
B	0.36 0.22	0.75 (0.50-1.00)	0.714 (0.771)	0.905 (0.786)
C	0.22 0.13	0.75 (0.50-1.00)	0.566 (0.391)	0.715 (0.411)
D	0.13 0.10	0.50 (0.25-1.00)	0.369 (0.369)	0.418 (0.364)
E	0.42 0.34	0.75 (0.50-1.00)	1.116 (1.167)	1.511 (1.214)
F	0.16 0.18	0.50 (0.25-1.00)	0.349 (0.301)	0.545 (0.636).

104

Tabla 29**Análisis Farmacodinámico del Antifactor IIa**

Variable	Comparación	Prueba (Medio LS)	Referencia (Medio LS)	Diferencia	90% del intervalo de Confidencia
EAC(0- ULTIMO) IU * hr/ml)	B - F	0.714	0.357	0.357	-0.029, 0.744
	C - F	0.571	0.357	0.214	-0.180, 0.608
	ID - F	0.363	0.357	0.006	-0.403, 0.414
	E - F	1.112	0.357	0.755	0.353, 1.157
	E - B	1.112	0.714	0.398	0.011, 0.784
	C - A	0.571	0.447	0.124	-0.337, 0.585
	C - D	0.571	0.363	0.208	-0.196, 0.613
	B - D	0.714	0.363	0.352	-0.045, 0.748
	E - A	1.112	0.447	0.665	0.195, 1.135
	E - C	1.112	0.571	0.541	0.149, 0.933
Emax (IU/ml)	B - F	0.357	0.163	0.194	0.104, 0.284
	C - F	0.220	0.163	0.057	-0.033, 0.146
	D - F	0.128	0.163	-0.035	-0.125, 0.054
	E - F	0.416	0.163	0.253	0.163, 0.342
	E - B	0.416	0.357	0.059	-0.031, 0.148
	C - A	0.220	0.043	0.177	0.088, 0.267
	C - D	0.220	0.128	0.092	0.002, 0.182
	B - D	0.357	0.128	0.229	0.140, 0.319
	E - A	0.416	0.043	0.373	0.284, 0.463
	E - C	0.416	0.220	0.196	0.106, 0.286

Como se muestra en la Tabla 27 y l Figura 17, las concentraciones intermedias altas del antifactor IIa ocurrieron en el siguiente orden descendente: relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E), relación de la cápsula de gelatina blanda 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C), dosis líquida de SNAC/Heparina (Grupo de Tratamiento F), relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D), y dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A). El aumento en las concentraciones intermedias del antifactor IIa y antifactor Xa fueron aproximadamente 2 veces mayores con la relación de la cápsula de gelatina blanda 1.2.5 que con la tableta 1:2.5 y aproximadamente 2.5 veces mayores que con la dosis de referencias líquida.

Mostrada en la tabla 29, basada en un intervalo de confianza del 90% alrededor de la diferencia para los resultados del antifactor IIa bajo un Least Squares Means Analysis, la formulación muestra las diferencias estadísticamente significativas para EAUC(0-último) tienen la relación de la cápsula 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A), la dosis de referencia líquida (relación de F y tableta 1:2. (Grupo de Tratamiento C). Las comparaciones de formulación que muestran diferencias estadísticamente significativas para Emax son como sigue: relación cápsula y tableta 1:2.5 (Grupos de Tratamiento E y C) a la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A), relaciones de la cápsula 1:2.5 y 1:1 (Grupos de Tratamiento E y B) a dosis de referencia líquida (Grupo de Tratamiento F), relación de la cápsula 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E) a

relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C), relación de la cápsula 1:1 (Grupo de Tratamiento B) a relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D) y relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C) a relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D).

5

Tabla 30

Concentraciones de Plasma del Antifactor Xa (IU/ml)
(Desviación Estándar se muestra entre paréntesis)

10

15

20

25

Tiempo (minutos)	Grupo de Tratamiento					
	A	B	C	D	E	F
-10	BLQ*	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0	BLQ*	•BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
30	BLQ	BLQ	0.11 (0.07)	0.06 (0.04)	0.07 (0.04)	0.11 (0.08)
45	BLQ	0.34 (0.28)	0.19 (0.14)	0.10 (0.07)	0.31 (0.22)	0.16 (0.16)
60	BLQ	0.32 (0.22)	0.21 (0.18)	0.10 (0.10)	0.42 (0.33)	0.16 (0.17)
90	BLQ	0.28 (0.20)	0.21 (0.18)	BLQ	0.42 (0.36)	0.16 (0.19)
120	BLQ	0.17 (0.14)	0.13 (0.12)	BLQ	0.31 (0.31)~	0.12 (0.17)
480	BLQ	0.11 (0.11)	0.09 (0.08)	BLQ	0.23 (0.24)	0.09 (0.13)

107/107

*Valores promedio debajo de 0.05 IU/ml se denotan como debajo del límite de cuantificación (BLQ). Para propósitos estadísticos, los valores individuales debajo del límite de cuantificación (BLQ) se fijaron a 0.025 IU/ml.

5 Estos resultados se muestran en la Figura 18.

Tabla 31
Parámetros Farmacodinámicos del antifactor Xa Plasma

10

15

20

25

Grupo de tratamiento	Emax, IU/ml (Desviación Estándar)	Tmax, hora (Intervalo Intermedio)*	EAUC (0-último), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)	EAUC (0-inf), (IU * hr/ml) (Desviación Estándar)
A	0.00 0.02	2.00 (2.00-2.00)	0.048	0.258
B	0.38 0.30	0.50 (0.50-1.00)	0.383 (0.295)	0.689 (0.626)
C	0.22 0.18	0.75 (0.25-1.00)	0.286 (0.252)	0.552 (0.525)
D	0.11 0.10	0.50 (0.25-1.00)	1.162 (0.145)	0.297 (0.271)
E	0.44 0.36	0.75 (0.50-1.00)	0.876 (0.729)	1.563 (1.198)
F	0.17 0.20	0.75 (0.25-1.00)	0.377 (0.394)	0.621 (0.758)

Tabla 32
Análisis Farmacodinámico del Antifactor Xa

	Variable	Comparación	Prueba (Medio LS)	Referencia (Medio LS)	Diferencia	90% del intervalo de Confidencia
5	EAC(0- ULTIMO) IU * hr/ml)	B - F	0.383	0.338	0.045	-0.148, 0.238
		C - F	0.274	0.338	-0.064	-0.261, 0.133
		D - F	0.102	0.338	-0.236	-0.449, 0.024
		E - F	0.877	0.338	0.538	0.334, 0.743
		E - B	0.877	0.338	0.493	0.301,0.686
10		C - A	0.274	0.197	0.077	-0.469,0.623
		C - D	0.274	0.102	0.172	-0.029, 0.373
		B - D	0.383	0.102	0.281	0.083, 0.480
		E - A	0.877	0.197	0.680	0.131, 1.228
		E - C	0.877	0.274	0.603	0.406,0.800
15	Emax (IU/ml)	B - F	0.377	0.175	0.202	0.098, 0.306
		C - F	0.224	0.175	0.049	-0.055, 0.153
		D - F	0.106	0.175	-0.069	-0.173, 0.035
		E - F	0.443	0.175	0.268	0.164, 0.372
		E - B	0.443	0.377	0.066	-0.038, 0.170
20		C - A	0.224	0.005	0.219	0.115, 0.323
		C - D	0.224	0.106	0.118	0.014,0.222
		B - D	0.377	0.106	0.271	0.167, 0.375
		E - A	0.443	0.005	0.438	0.334, 0.542
		E - C	0.443	0.224	0.219	0.115, 0.323
25						

Como se muestra en la Tabla 30 y Figura 18, las concentraciones intermedias altas del antifactor Xa ocurrieron en el siguiente orden descendente: relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E), relación de la cápsula de gelatina blanda 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C) 5 dosis de SNAC/Heparina líquida (Grupo de Tratamiento F), relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D), y la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A). El aumento en las concentraciones intermedias del antifactor Xa fue aproximadamente 2 veces mayor con la 10 relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 que con la tableta de 1:2.5 y aproximadamente 2.5 veces mayor con la dosis de referencias líquida.

Basado en un intervalo de confianza del 90% alrededor de la diferencia para los resultados del antifactor Xa bajo un Least Squares 15 Means Analysis, las formulación que muestran las diferencias estadísticamente significativas para EAUC(0-último), las comparaciones de la formulación que muestran las diferencias estadísticamente significativas donde la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (E) a la dosis control de SNAC (A), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la 20 dosis de referencia líquida (F), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la relación de la cápsula 1:1 (B), relación de la tableta 1:2.5 (C) a la relación de la tableta 1:1 (D), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la relación de la tableta 1:2.5 (C), y relación de la cápsula 1:1 (B) a la relación de la tableta 1:1 (D). Las comparaciones de la formulación que 25 muestran las diferencias estadísticamente significativas para Emax son

77 110

como sigue: la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (E) y
relación de la tableta 1:2.5 (C) a la dosis control de SNAC (A),
relaciones de las cápsula 1:2.5 y 1:1 (E y B) a la dosis de la referencia
líquida (F), relación de la tableta 1:2.5 (C) a la relación de la tableta 1:1
5 (D), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la relación de la tableta 1:2.5 (C),
y relación de la cápsula 1:1 (B) a la relación de la tableta 1:1 (D).

Tabla 33

Parámetros Farmacocinéticos de SNAC Plasma

10

15

20

25

Grupo de tratamiento	C _{max} , ng/ml (SD)	T _{max} , hr (SD)	AUC (0- último), ng*hr/ml (SD)	AUC (0- Inf), ng*hr/ml (SD)	CL/F, l/hr (SD)	K _{el} (λ _z) (hr)	t _{1/2} , hr (SD)	VZ/F (l) (SD)
A	5573.1 (2283.9)	0.50 (0.25- 2.00)	5239.74 (1615.83)	5448.01 (1604.81)	227.3 (61.2)	0.4903 (0.1395)	1.50 (0.33)	497.5 (207.0)
B	3041.7 (1105.7)	0.50 (0.25- 1.00)	2261.17 (563.76)	2293.28 (561.78)	230.0 (55.3)	0.8311 (0.7110)	121 (0.52)	417.0 (229.1)
C	6463.3 (4252.6)	0.25 (0.25- 1.00)	5867.55 (2079.82)	5977.66 (205.6.15)	206.4 (46.9)	0.4820 (0.1371)	1.55 (0.45)	475.2 (213.6)
D	2461.3 (1104.0)	0.25 (0.25- 0.50)	1967.73 (421.50)	2002.92 (418.81)	260.1 (55.6)	0.7755 (0.7636)	1.35 (0.61)	519.2 (311.4)
E	6539.7 (3804.8)	0.50 (0.25- 1.00)	5913.98 (1641.69)	5954.53 (1633.97)	204.0 (44.6)	0.5953 (0.0881)	1.19 (0.17)	361.1 (95.1)
F	14254.0 (7153.3)	0.25 (0.25- 1.00)	13052.1 (4554.21)	13162.6 (4541.42)	205.5 (67.7)	0.6112 (0.1258)	1.19 (0.29)	361.1 (181.2)

H2 111

Las concentraciones de SNAC plasma hasta 8 horas y 2 horas después de la administración se muestra en las Figuras 19 y 20, respectivamente.

En cada marcador de la actividad del anticoagulante, las formulaciones de la cápsula produjeron mayor efecto anticoagulante que una dosis similar en una formación de tableta o la dosis de referencia líquida (90,000 unidades/2430 mg). En formulaciones de la cápsula, las concentraciones del antifactor Xa máximas intermedias fueron relativamente similares en los grupos dosis de relación 1:1 y 1:2.5, a 0.38 y 0.44 IU/ml, respectivamente. Sin embargo los valores de EAUC en los mismos grupos de dosis fueron 0.38 y 0.88 IU*hr/ml, respectivamente, ilustrando la larga duración del efecto observado en el grupo de dosis de relación 1:2.5.

La cápsula de gelatina blanda produjo 2 a 3 veces mayores valores de Emax que la tableta y formulaciones líquidas.

Ninguna actividad anticoagulación inherente se demostró por la dosis control de SNAC. Todos los tratamientos fueron tolerados bien por los sujetos.

Ejemplo 15

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones mostradas en las Tablas 35a y 35b se prepararon mediante el proceso descrito en el Ejemplo 3, excepto como se indica abajo:

Tabla 35a

5

10

Componente	mg/cápsula	% de peso de la cápsula
SNAC	250.00	21.37
Heparina Sódica, USP (15,000 unidades)	267.18	22.89
Polietilenglicol 300, NF (PEG 300)	402.70	34.42
Capmul® PG8	164.00	14.02
Agua Purificada, USP	81.99	7.00
Aceite de soja, Super Refinado USP	1.17	0.10
Polisorbato 80	2.34	0.24
Peso Total	1,170.00	100

Tabla 35b

15

20

25

Componente	mg/cápsula	% de peso de la cápsula
SNAC	250.0	21.37
Heparina Sódica, USP (25,000 unidades)	267.88	22.89
Polietilenglicol 300, NF (PEG 300)	405.00	34.62
Capmul® PG8	164.00	14.02
Agua Purificada, USP	81.99	7.00
Aceite de soja, Super Refinado USP	1.15	0.10
Peso Total	1,170.00	100

113

Para la formulación descrita en la tabla 35a, se agregó polisorbato 80 junto con monocaprilato de propilenglicol, agua purificada, y aceite de soja en el recipiente de acero inoxidable, y se molió la heparina a través de un molino de vidrio con una pantalla de malla #140 que produce un tamaño de partícula de heparina de menos de 100 micrones. También, la suspensión agregada en la formulación descrita en la Tabla 35a fue molida a través de un molino MZ80/A Fryma Colloid hasta que el tamaño de partícula sea de < 180 micrones.

Para preparar la formulación de la Tabla 35b, no se agregó polisorbato 80 con polietilenglicol (PEO) 300, monocaprilato de propilenglicol (Capmul® PG8), agua purificada, y aceite de soja. También, la heparina se molió con una pantalla de malla #80 y la suspensión no fue molida a través del molino coloidal. La comparación del tamaño de partícula de la formulación de la Tabla 35a y la Tabla 35b se indicó más adelante en la Tabla 36.

Tabla 36

Datos del tamaño de Partícula para Formulaciones en las Tablas 35a y 35b

Partícula	Formulación en la tabla 35a	formulación en la tabla 35b
Heparina molida	< 100 micrones	< 180 micrones
Suspensión (basada en la Grind Gauge)	Marcado: < = 180 micrones 80 micrones (agregado inicial)	Marcado: < = 180 micrones 200 micrones (agregado inicial) 160 micrones (agregado final)

114

Ejemplo 16

La desintegración de las cápsulas de gelatina blandas preparada como en el Ejemplo 15 fue determinada en tres diferentes medios, es decir agua purificada, HCl 0.1 N a pH 1.2 (Fluido Gástrico Simulado c/o pepsina) y amortiguador de fosfato 6.8 (fluido intestinal simulado @ pH 6.8 (c/o pancreatina) a 37+/- 0.5°C en un Vankel Disintegration Apparatus modelo # 35-1000 (Cary, Carolina del norte) equipado con un Model 65-2000 Heater Circulator. Los resultados se muestran en seguida.

10

Tabla 37

Datos de Desintegración

15

Medios de la desintegración	Formulación en la tabla 35a	formulación en la tabla 35b
Simulated Gastric Fluid @ pH 1.2 (c/o pepsina)	6 minutos y 15 segundos	4 minutos y 31 segundos
Simulated Gastric Fluid @ pH 6.8 (c/o pancreatina)	No determinado	5 minutos y 14 segundos
Agua purificada	No determinado	4 minutos y 57 segundos

20

Los perfiles de disolución para las dos formulaciones anteriores se obtuvieron en un amortiguador de fosfato que tiene un pH de 6.837 +/- 0.5°C (Simulated Intestinal Fluid) en el Vankel Disintegration Apparatus anterior a 75 RPM. Los resultados para la formulación mostrados en la Tabla 35a se muestran en la Figura 21. El resultado para la formulación mostrado en la Tabla 35b se muestra en la Figura 22.

25

Ejemplo 17

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones mostradas en la Tabla 35a y 35b, preparadas como se describe en el Ejemplo 15 se administraron a 4 Beagles que pesaban aproximadamente 8 kg. Los perros fueron ayunados por lo menos 8 horas antes de la dosificación y el alimento fue vuelto aproximadamente 4 horas después de la dosificación del sólido. Cada forma de dosificación fue liberada en la parte trasera de la boca a mano. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis Inversa en la cavidad bucal para facilitar el tragado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse de que el sólido fue tragado. El estudio fue conducido de la manera sobre cruzada con un período del lavado de una semana.

El antifactor Xa fue medido alrededor de un período de aproximadamente 240 minutos después de la administración de las muestras de plasma obtenidas de las venas yugulares, cefálicas o safenas. Se giran los puntos de muestreo.

Los resultados se promediaron y muestran en la Figura 23.

Ejemplo 18

La cápsula de gelatina blanda que tiene la formulación mostrada en la Tabla 35a y 35b, preparada como se describe en el Ejemplo 15 se administró a 4 monos Rhesus (1 cápsula/mono) mediante el siguiente procedimiento.

Los monos Rhesus que pesaban entre 5.3 y 6.9 kg se ayunaron durante la noche antes de que los experimentos y alimento se

H 116

regresaran aproximadamente 6 horas después de la dosificación del sólido. Cada forma de dosificación fue liberada en la parte trasera de la boca usando un tono dosificación. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis inversa en la

5 cavidad bucal para facilitar el tragado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse de que el sólido fue tragado. El estudio fue conducido de la manera sobre curaza con un período de lavado de una semana.

El antifactor Xa fue medido alrededor de un período de

10 aproximadamente 400 minutos después de la administración.

Los resultados se promediaron y muestran en la Figura 24.

Ejemplo 19

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones mostradas en la Tabla 35a y 35b, preparadas como se describe en el

15 Ejemplo 15, se administraron a 4 beagles en un estudio diseñado sobre cruzado con un período de lavado de una semana. Los perros fueron ayunados durante la noche antes del experimento y de devolverse el alimento aproximadamente 2 horas después de la dosificación del sólido. Cada forma de dosificación fue liberada en la parte trasera de la

20 boca usando una pistola de píldoras. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis inversa en la cavidad bucal para facilitar el tragado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse de que el sólido fue tragado.

25 La actividad del antifactor Xa fue medida durante alrededor de un

117

período de aproximadamente 360 minutos. Los resultados se indican en la Tabla 38 abajo:

Tabla 38
Resultados Farmacocinéticos del Antifactor Xa

5	Estadística	Formulación	Perro	C _{max} (IU/ml)	t _{max} (min)	AUC _{último}
		Tabla 35a	A	1.03	50.0	104
		Tabla 35a	B	1.08	50.0	97.5
		Tabla 35a	C	0.340	40.0	20.8
10		Tabla 35a	D	1.21	50.0	143
	Medio	Tabla 35a		0.915	47.5	91.2
	SD	Tabla 35a		0.391	5.00	51.0
	% CV	Tabla 35a		42.7	10.5	56.0
		Tabla 35b	A	0.280	50.0	8.80
15		Tabla 35b	B	0.490	50.0	32.8
		Tabla 35b	C	0.260	60.0	7.70
		Tabla 35b	D	0.370	30.0	28.9
	Medio	Tabla 35b		0.350	47.5	19.5
	SD	Tabla 35b		0.105	12.6	13.1
20	% CV	Tabla 35b		30.0	26.5	67.2

Las concentraciones del antifactor Xa promedio por encima de 240 minutos se muestran en la Figura 25.

Ejemplo 20

Las cápsulas de gelatina blanda que tienen las formulaciones

mostradas en la Tabla 35a y 35b, preparadas como se describe en el Ejemplo 15, se administraron a 4 monos Rhesus en un estudio diseñado entre cruzado con un período de lavado de una semana. Los monos se ayunaron durante la noche antes del experimento y se devolviera el alimento aproximadamente 2 horas después de la dosificación del sólido. La forma de dosificación fue liberada en la parte trasera de la boca usando una pistola de píldoras. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis inversa en la cavidad bucal para facilitar el tragado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse de que el sólido fue tragado.

La actividad del antifactor Xa fue medida por encima de un período de aproximadamente 360 minutos. Los resultados se indican en la tabla 38 abajo:

Tabla 38

Estadística	Formulación	Mono	C _{max} (IU/ml)	t _{max} (min)	AUC _{último}
	Tabla 35a	0.810	50.0	144	0.810
	Tabla 35a	0.810	90.0	182	0.810
	Tabla 35a	2.60	120	509	2.60
	Tabla 35a	0.790	50.0	152	0.790
Medio	Tabla 35a	1.25	77.5	247	1.25
SD	Tabla 35a	0.898	34.0	176	0.898
% CV	Tabla 35a	71.7	43.9	71.3	71.7

20119

5

	Tabla 35b	A	0.570	90.0	54.3
	Tabla 35b	B	0.520	90.0	53.1
	Tabla 35b	C	3.70	90.0	760
	Tabla 35b	D	0.930	90.0	152
	Medio	Tabla 35b	1.43	90.0	255
	SD	Tabla 35b	1.52	0	340
	% CV	Tabla 35b	107	0	133

10

Las patentes, solicitudes, métodos de prueba y publicaciones anteriormente mencionadas se incorporan por este medio por referencia en su totalidad.

15

Muchas variaciones de la presente invención se sugerirán a los expertos en la técnica en la luz de la descripción detallada antes. Todas las variaciones obvias están dentro del alcance completamente convenientes de las reivindicaciones anexas.

REIVINDICACIONES

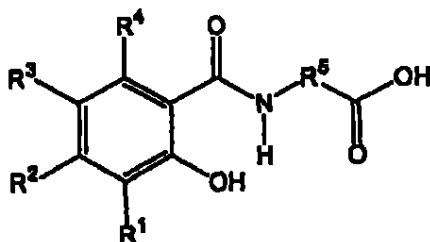
1. La composición farmacéutica sólida, que comprende:

(a) un agente de suministro; y

5 (b) heparina húmeda.

2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1,

en donde el agente de suministro es



10

en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, $-OH$, $-NR^6R^7$, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos

15

de carbono;

R^5 es un alqueno de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquenileno de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquil(arileno) de 1 a 12 átomos de carbono sustituido o insustituido, o aril(alquilenos de 1 a 12 átomos de carbono) sustituido o

20

insustituido; y

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 2, en donde el agente de suministro se selecciona del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, ácido N-(10-[2-

25

hidroxibenzoil)amino)decanoico, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)aminocaprílico, ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, y mezclas de los mismos.

4. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 3, en donde el agente de suministro es ácido de N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprílico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

10 5. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en donde el agente de suministro es N-[8-(2-hidroxibenzoil)amino]caprilato.

15 6. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 4, en donde el agente de suministro es ácido N-(10-[2-hidroxibenzoil)amino)decanoico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 7. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la heparina en la heparina húmeda se selecciona de heparina no fraccionada, heparinaoídes, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

25 8. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la heparina en la heparina húmeda es la heparina sin fraccionar.

127

9. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

5 10. La forma de dosificación sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

11. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

10 12. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en donde la relación del agente de suministro a la heparina (mg a unidades de heparina de USP) en la heparina húmeda tiene un intervalo de aproximadamente 1:20 a aproximadamente 1:400.

15 13. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en donde el agente de suministro y la heparina húmeda se gelifican juntas.

14. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, además comprende un agente de gelificación.

20 15. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en donde la composición farmacéutica sólida comprende una cantidad suficiente de agente de suministro para causar la gelación de la heparina húmeda y del agente de suministro.

25 16. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-13 y 15, en donde la heparina húmeda comprende heparina y un agente humectante.

724 123

17. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 18, en donde el agente de suministro es solubilizado parcialmente por el agente humectante.

5 18. Una forma de dosificación sólida que comprende la composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

19. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 18, en donde la forma de dosificación sólida es una tableta.

10 20. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 18, en donde la forma de dosificación sólida es una cápsula.

21. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 20, en donde la forma de dosificación sólida es una cápsula de gelatina blanda.

22. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 20, en donde la forma de dosificación sólida es una cápsula de gelatina dura.

15 23. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la dosificación de heparina es mayor de aproximadamente 150,000 IU.

20 24. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 23, en donde la dosificación de la heparina es de aproximadamente 15,000 IU a aproximadamente 150,000 IU.

25. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 24, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 25,000 IU a aproximadamente 90,000 IU.

25 26. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 25, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 30,000 IU

124

a aproximadamente 80,000 IU.

27. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 26, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 37,500 IU a aproximadamente 75,000 IU.

5 28. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 27, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 37,500 IU.

29. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 27, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 40,000 IU.

10 30. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 27, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 50,000 IU.

31. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 27, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 60,000 IU.

32. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 27, en donde la dosificación de heparina es de aproximadamente 75,000 IU.

15 33. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 1-32, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente 2.4 g.

34. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 33, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente 2.2 g.

20 35. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 34, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente 1.8 g.

36. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 35, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente 1.2 g.

25 37. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 36, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente 1 g.

38. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 37, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente de .9 g.

5 39. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 38, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente .8 g.

40. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 39, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente .7 g.

41. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 40, en donde la dosificación de SNAC es menor de aproximadamente .6 g.

10 42. La composición farmacéutico sólido de la reivindicación 41, en donde la dosificación de SNAC es menor de o igual a aproximadamente .5 g.

15 43. La composición farmacéutica sólida de las reivindicaciones 1-32, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 2.4 g.

44. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 43, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 1.2 g.

20 45. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 44, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 900 mg a aproximadamente 1.2 g.

46. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 45, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 1.15 g.

25 47. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 44, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 125 mg a

aproximadamente 1 g.

48. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 47, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 250 mg a aproximadamente 750 mg.

5 49. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 48, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 600 mg.

50. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 49, en donde la dosificación de SNAC es de aproximadamente 500 mg.

10 51. Un método para administrar heparina a un animal que comprende la etapa de administrar la forma de dosificación o composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

15 52. Un método para tratar o prevenir la trombosis en un animal que comprende administrar oralmente una cantidad efectiva anti-trombosis de la forma de dosificación o composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 1-50.

53. El método de la reivindicación 52, en donde la trombosis es trombosis de vena profunda o embolia pulmonar.

20 54. El método de la reivindicación 51 ó 52, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT en por lo menos aproximadamente 100% con respecto a un estado no tratado del mismo sujeto.

25 55. El método de la reivindicación 54, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT por lo menos

127

aproximadamente 150% con respecto a un estado no tratado del mismo sujeto.

56. El método de la reivindicación 55, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT en por lo menos
5 aproximadamente 165% con respecto a un estado no tratado del mismo sujeto.

57. El método de la reivindicación 56, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT en por lo menos
10 aproximadamente 200% con respecto a un estado no tratado del mismo sujeto.

58. El método de las reivindicaciones 51-57, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa
aproximadamente .05 a aproximadamente .4 IU/ml.

59. El método de la reivindicación 58, en donde la cantidad
15 efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente .15 a aproximadamente .35 IU/ml.

60. El método de la reivindicación 59, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente
.15 a aproximadamente .20 IU/ml.

20 61. El método de la reivindicación 60, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente .2 IU/ml.

62. El método de las reivindicaciones 51-57, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa a mayor
25 de aproximadamente .05 IU/ml.

A24 128

63. El método de la reivindicación 62, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa a mayor de aproximadamente .1 IU/ml.

5 64. El método de la reivindicación 63, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa a más de aproximadamente .15 IU/ml.

65. Un método para preparar una forma de dosificación sólida de heparina húmeda, que comprende las etapas de:

(a) mezclar un agente de suministro y heparina;

10 (b) agregar el agente de suministro y heparina a un agente humectante para obtener una composición que contiene heparina húmeda.

15 66. Método de la reivindicación 65, en donde la heparina en la heparina húmeda fue seleccionada de heparina no fraccionada, heparinaoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

67. El método de la reivindicación 65, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

20 68. El método de la reivindicación 65, en donde la heparina húmeda en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

69. La forma de dosificación sólida de la reivindicación 65, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

25 70. El método de la reivindicación 65, en donde la heparina en

129
X 70

la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

71. Un método de mejorar la biodisponibilidad de una forma de dosificación de heparina sólida que contiene heparina húmeda, que comprende la etapa de:

- 5 (a) sustituir la heparina húmeda en la forma de dosificación con heparina húmeda.

72. El método de la reivindicación 71, en donde la heparina en la heparina húmeda se selecciona de heparina no fraccionada, heparinaoideas, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

73. El método de la reivindicación 71, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

74. El método de la reivindicación 71, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

75. El método de la reivindicación 71, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

76. El método de la reivindicación 71, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

20 77. Un método para prevenir la trombosis en un animal que comprende administrar oralmente una cantidad efectiva anti-trombosis de la composición farmacéutica sólida o forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-50.

78. El método de la reivindicación 77, en donde la trombosis es trombosis de vena profunda o embolia pulmonar.

79. El método de las reivindicaciones 77 ó 78, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumento el aPTT por menos de o igual a aproximadamente 10% con respecto a un estado no tratado del mismo paciente.

5 80. El método de la reivindicación 79, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT por aproximadamente 10%.

81. El método de la reivindicación 80, en donde no hay o un número disminuido de trombosis se considera con respecto a un paciente no tratado.

10 82. El método de las reivindicaciones 77 ó 78, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el aPTT en más de aproximadamente 10% con respecto a un estado no tratado del mismo paciente.

15 83. El método de las reivindicaciones 77-82, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente 0.05 a aproximadamente .4 IU/ml.

84. El método de la reivindicación 83, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente .15 a aproximadamente .35 IU/ml.

20 85. El método de la reivindicación 84, en donde la cantidad efectiva es suficiente para aumentar el AntiFactor Xa aproximadamente .25 IU/ml.

25 86. El método para tratar la trombosis en un animal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde el animal es un mamífero.

87. El método para tratar la trombosis en un mamífero de la reivindicación 86, en donde el mamífero es un humano.

88. El método para prevenir la trombosis en un animal de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el animal es un mamífero.

89. El método para prevenir la trombosis en un mamífero de la reivindicación 88 en donde el mamífero es un humano.

90. Una composición farmacéutica sólida que comprende:

(a) SNAC, y

10 (b) heparina húmeda,

en donde:

(1) 120 minutos después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe un aPTT con plasma, una concentración del anti-factor IIa con plasma, una concentración de anti-factor Xa con plasma, o cualquier combinación de los anteriores que son estadísticamente significativas mayores que las de 120 minutos después de la administración oral de una composición idéntica que contiene heparina no húmeda en lugar de la heparina húmeda, o

20 (2) después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe un Emax para aPTT, EAUC(0-inf) para aPTT, Emax para anti-factor IIa, EAUC(0-inf) para anti-factor IIa, Emax, para anti-factor Xa, EAUC(0-inf) para anti-factor Xa, o cualquier combinación de los anteriores que sean estadística y perceptiblemente mayores después de la administración oral de una

25

composición idéntica que contiene la heparina no húmeda en vez de la heparina húmeda, o

(3) ambos.

5 91. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 90, en donde la heparina en la heparina húmeda se selecciona de heparina no fraccionada, heparinaoides, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

10 92. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 90, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

93. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 90, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

15 94. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 90, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

20 95. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 90, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

96. La composición farmacéutica sólida, que comprende:

(a) SNAC, y

(b) heparina húmeda,

en donde:

25 (1) 120 minutos después de la administración oral de la

composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

(i) una aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 38 segundos,

5 (ii) una concentración del AntiFactor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.11 IU/ml, o

(iii) una concentración de AntiFactor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.1 IU/ml,

(2) después de la administración oral de la composición
10 farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

(i) un Emax para aPTT de por lo menos aproximadamente 50 IU/ml,

(ii) un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos
15 aproximadamente 80 IU * hr/ml,

(iii) un Emax para anti-factor IIa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(iv) un EAUC(0-inf) para anti-factor IIa de por lo menos de aproximadamente 0.7 IU * hr/ml,

20 (v) un Emax para anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

(vi) un EAUC(0-inf) para anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.68 IU * hr/ml, o

(3) ambos.

25 97. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 96,

177 134

lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

106. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 96, en donde el humano exhibe un Emax para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml.

5 107. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 96, en donde el humano exhibe un EAUC(0-Inf) para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

10 108. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es seleccionada de heparina no fraccionada, heparinaoïdes, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

15 109. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

110. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

20 111. La dosis sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

25 112. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

136 135

113. Un método para tratar o prevenir DVT en un humano en necesidad del mismo, el método comprende la administración oral de una o más composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden SNAC y la heparina húmeda, en donde

5 (1) 120 minutos después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

 (i) una aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 38 segundos,

10 (ii) una concentración del anti-factor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.11 IU/ml, o

 (iii) una concentración de anti-factor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.1 IU/ml,

15 (2) después de la administración oral de la composición farmacéutica sólida a un humano, el humano exhibe uno o más de los siguientes:

 (i) un Emax para aPTT de por lo menos aproximadamente 50 IU/ml,

20 (ii) un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 80 IU * hr/ml,

 (iii) un Emax para anti-factor IIa de por lo menos aproximadamente 0.35 IU/ml,

 (iv) un EAUC(0-inf) para anti-factor IIa de por lo menos de aproximadamente 0.7 IU * hr/ml,

25 (v) un Emax para anti-factor Xa de por lo menos

aproximadamente 0.35 IU/ml,

(vi) un EAUC(0-inf) para anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.68 IU * hr/ml, o

(3) ambos.

5 114. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 39 segundos.

10 115. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un aPTT con plasma de por lo menos aproximadamente 50 segundos.

 116. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe una concentración del anti-factor IIa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.2 IU/ml.

15 117. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe una concentración del anti-factor Xa con plasma de por lo menos aproximadamente 0.2 IU/ml.

 118. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 100 IU * hr/ml.

20 119. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 150 IU * hr/ml.

25 120. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un EAUC(0-inf) para aPTT de por lo menos aproximadamente 180 IU * hr/ml.

121. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un Emax para el anti-factor IIa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml.

5 122. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un EAUC(0-inf) para el anti-factor IIa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

123. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un Emax para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml.

10 124. El método de la reivindicación 113, en donde el humano exhibe un EAUC(0-Inf) para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

125. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde la heparina en la heparina húmeda se selecciona de heparina no fraccionada, heparinaoídes, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

126. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

20 127. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

25 128. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

129. El método de cualquiera de las reivindicaciones 113-124, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida (tal como una forma de dosificación sólida) que comprende un agente de suministro y heparina húmeda. La inclusión de heparina húmeda en lugar de la heparina no húmeda en la composición farmacéutica sólida resulta en la liberación aumentada de heparina. Sin vincularse por cualquier teoría particular, los solicitantes creen que debido a que la cadena de polímero de la heparina húmeda ya está en forma "abierta", mientras que la heparina no húmeda no lo está, menos de la heparina húmeda se disuelve en el aparato gastrointestinal y se absorbe más fácilmente en el estómago.

Actividad Promedio del Anti Factor Xa en Voluntarios Macho Saludables

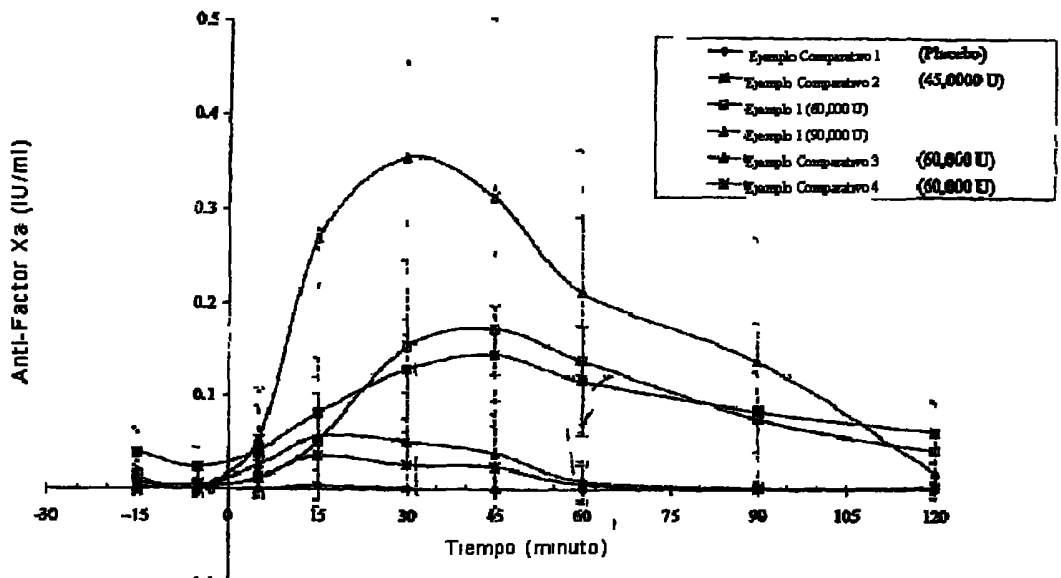


Fig 1

Actividad Promedio del Anti-Factor IIa en Voluntario Machos Sanos

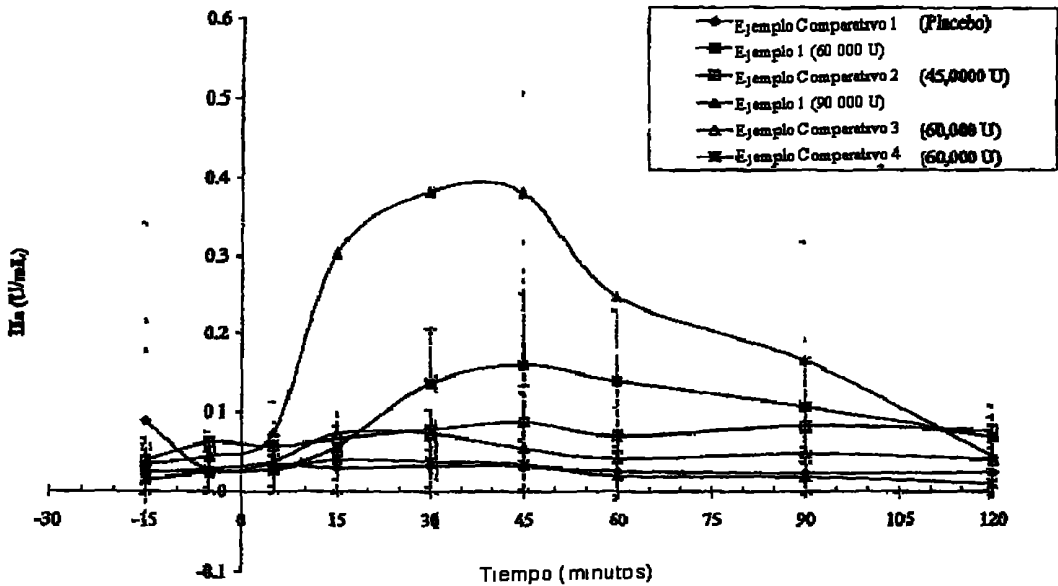


Fig 2

743 142

Comparación de Cápsulas de Gelatina blanda con semi-sólidas en Rhesus

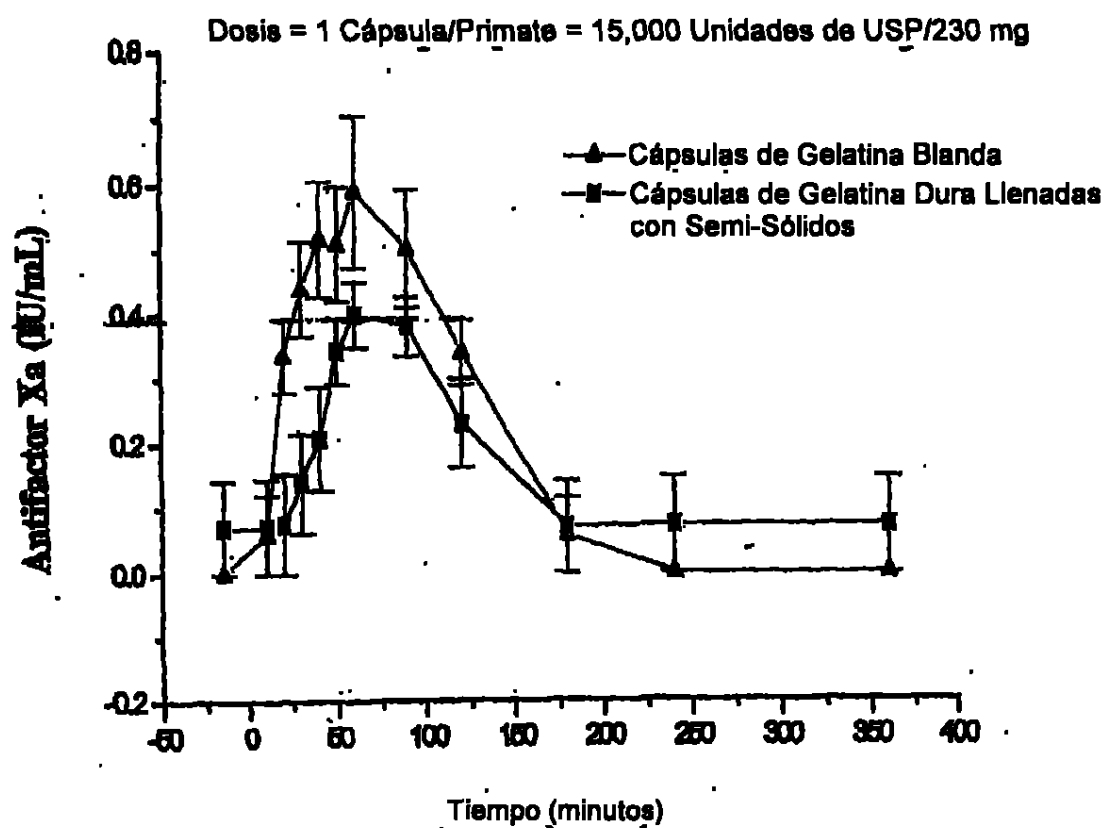


Fig. 3

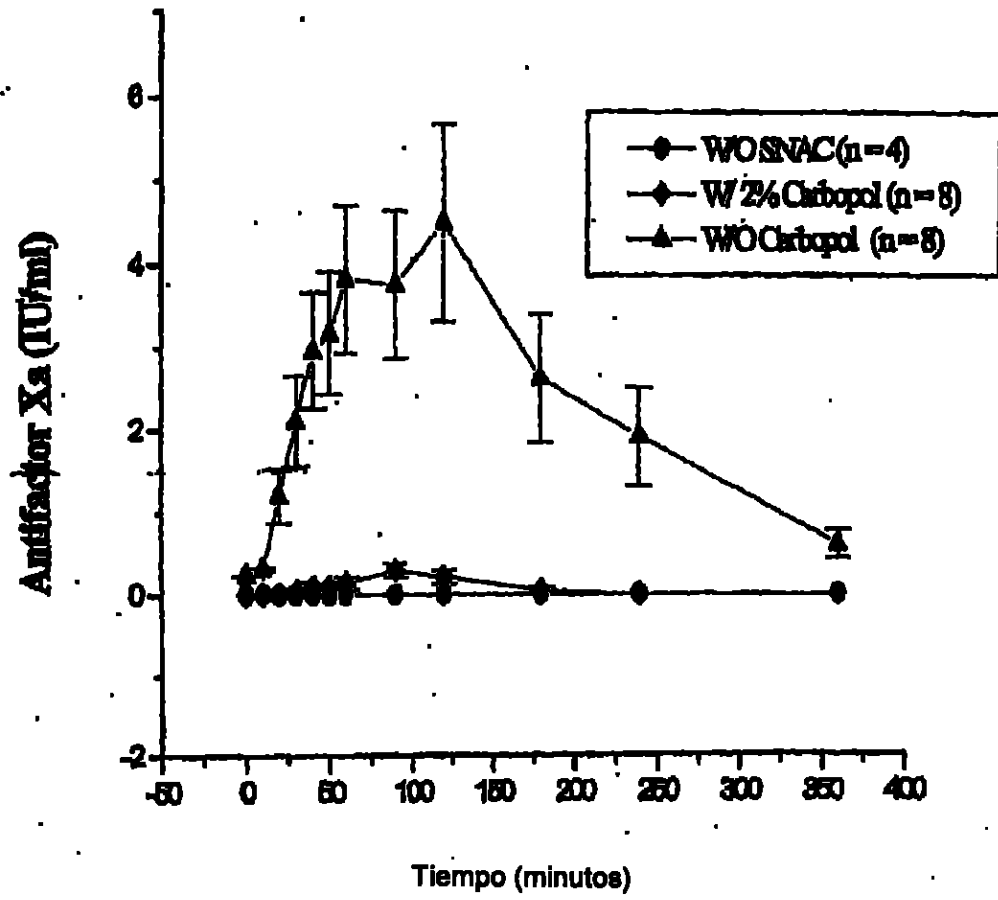
144
143

Fig. 4

144 144

Cápsulas llenadas con líquido (suspensión basada en aceite)
Heparina: 15000 unidades/primate, SNAC: 250 mg /primate
Excipientes: 15% Capmul PG, 37% PEG3000, 1% SLS

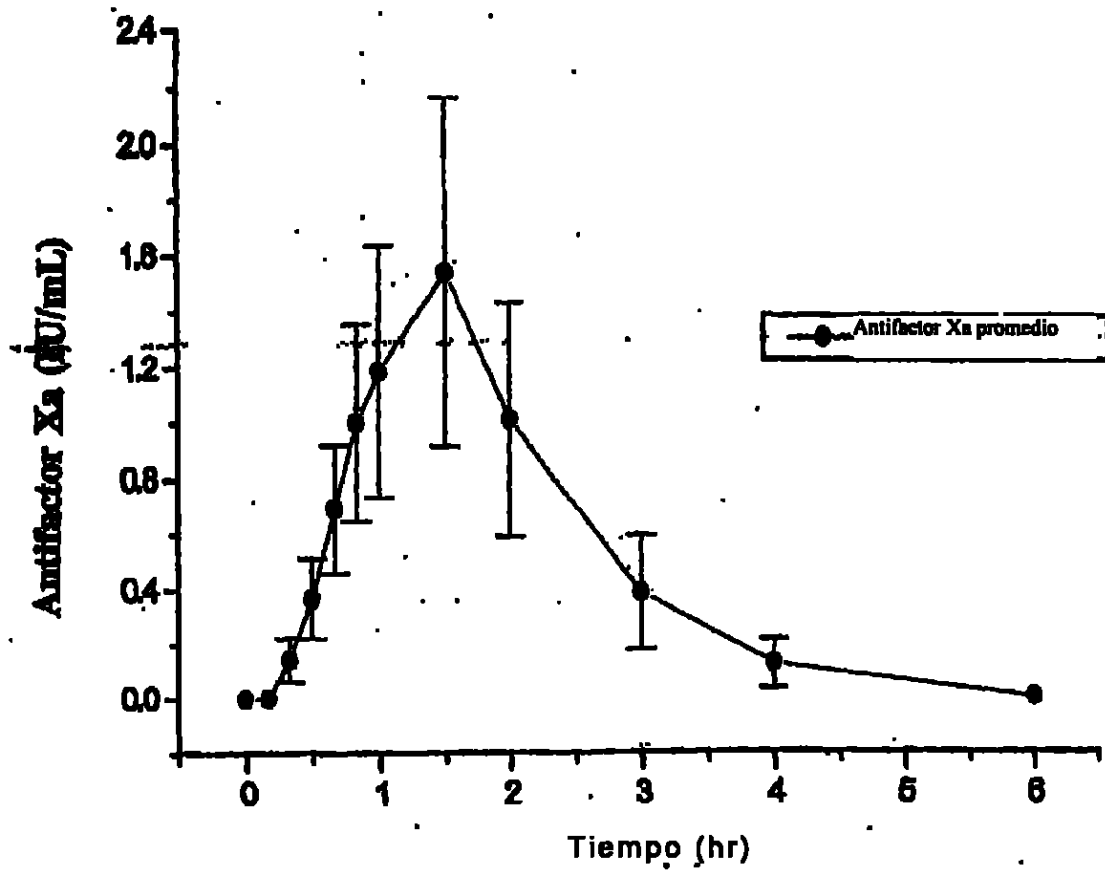


Fig. 5

7/6 145

Cápsulas llenadas con líquido (suspensión basada en aceite)
Heparina: 14930 unidades/primate, SNAC: 250 mg /primate
Excipientes: 15% Capmul PG, 37% PEG3000, 1% SLS

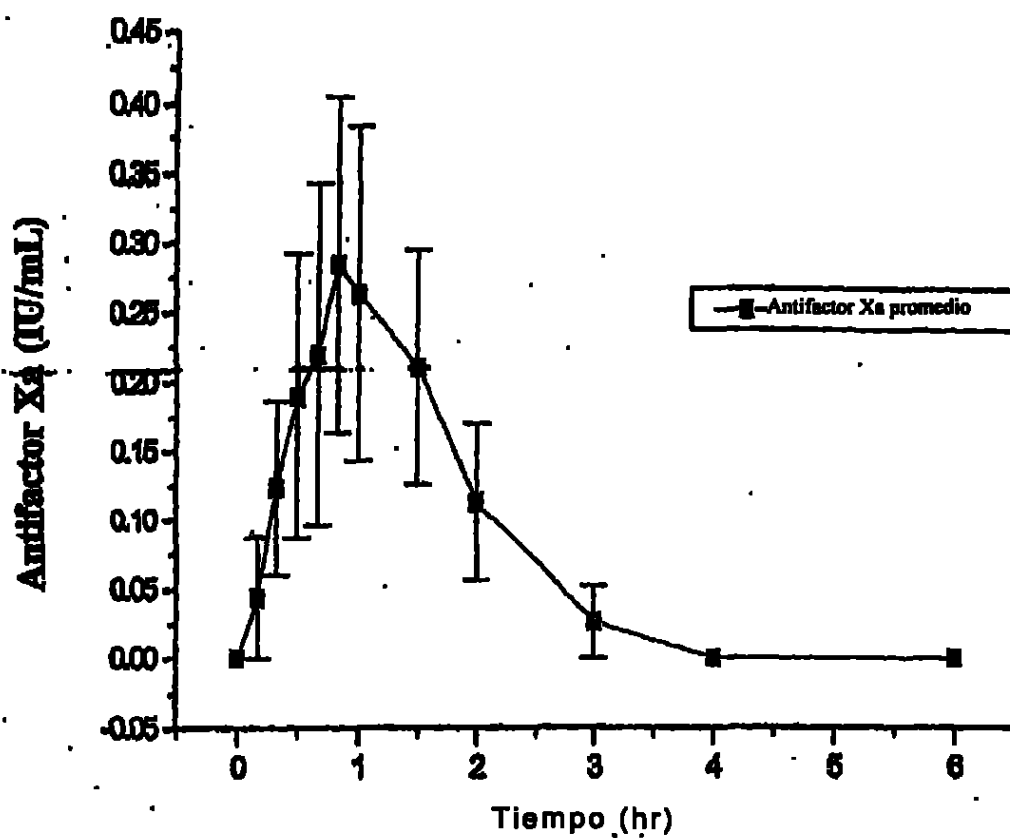


Fig. 6

Cápsulas llenadas con líquido (suspensión basada en aceite)
Heparina: 15000 unidades/primate, SNAC: 250 mg /primate
Excipientes: Capmul PG8 en función de Capmul MCM

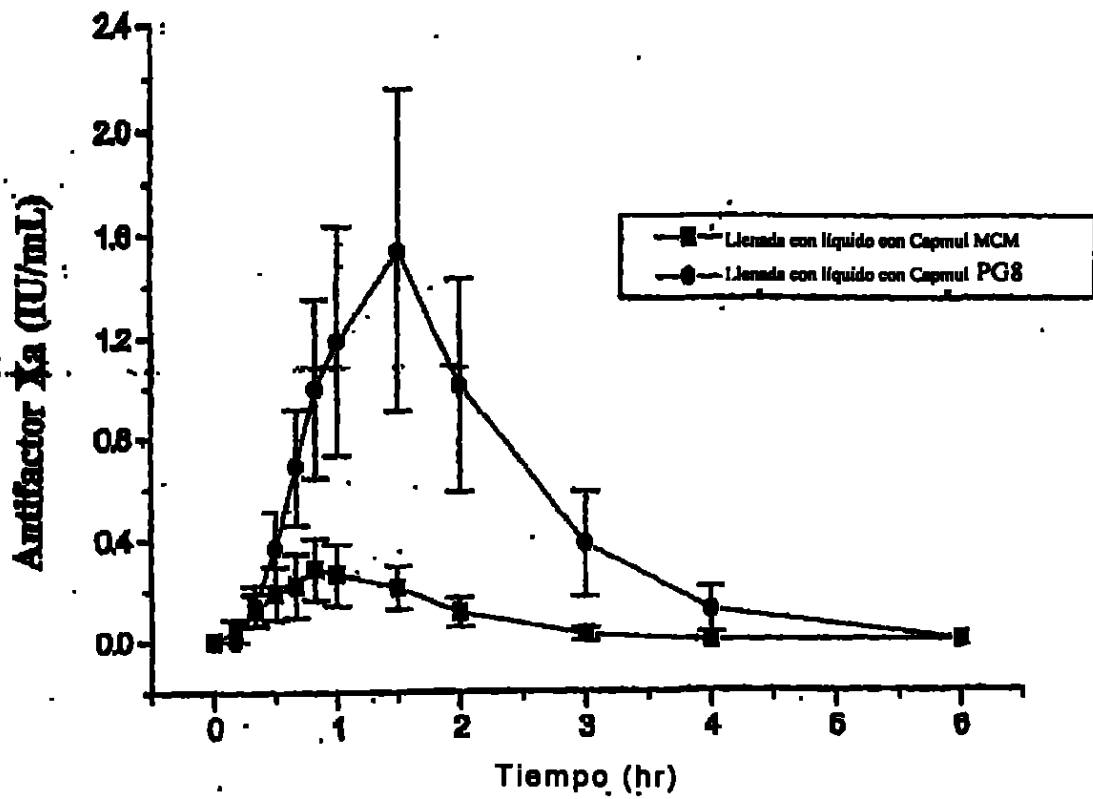


Fig. 7

12/07

Suministro oral de heparina en primates

SNAC 230 mg/animal & Heparina 15,000 unidades/animal

15% Capmul PG8 + 35% PRG 300 + 1% SLS

1 cápsula llenada con líquido/animal

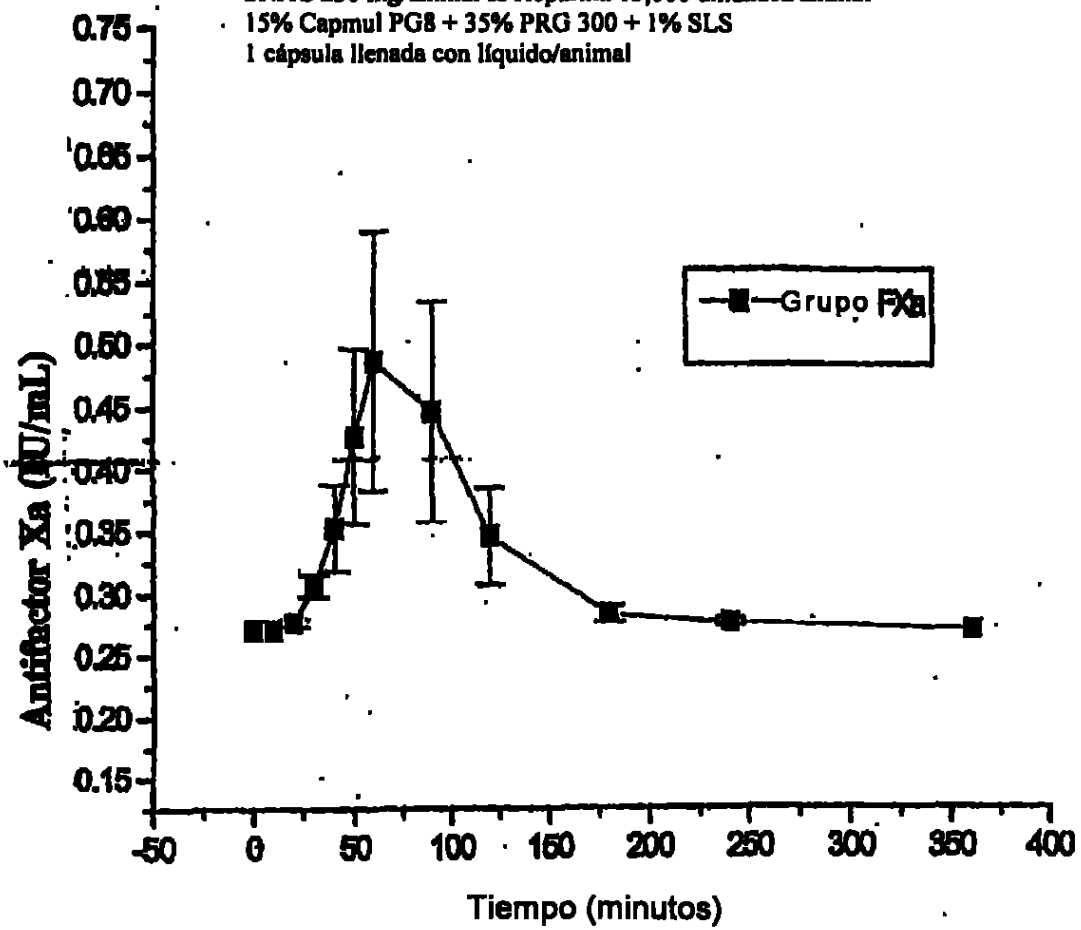


Fig. 8

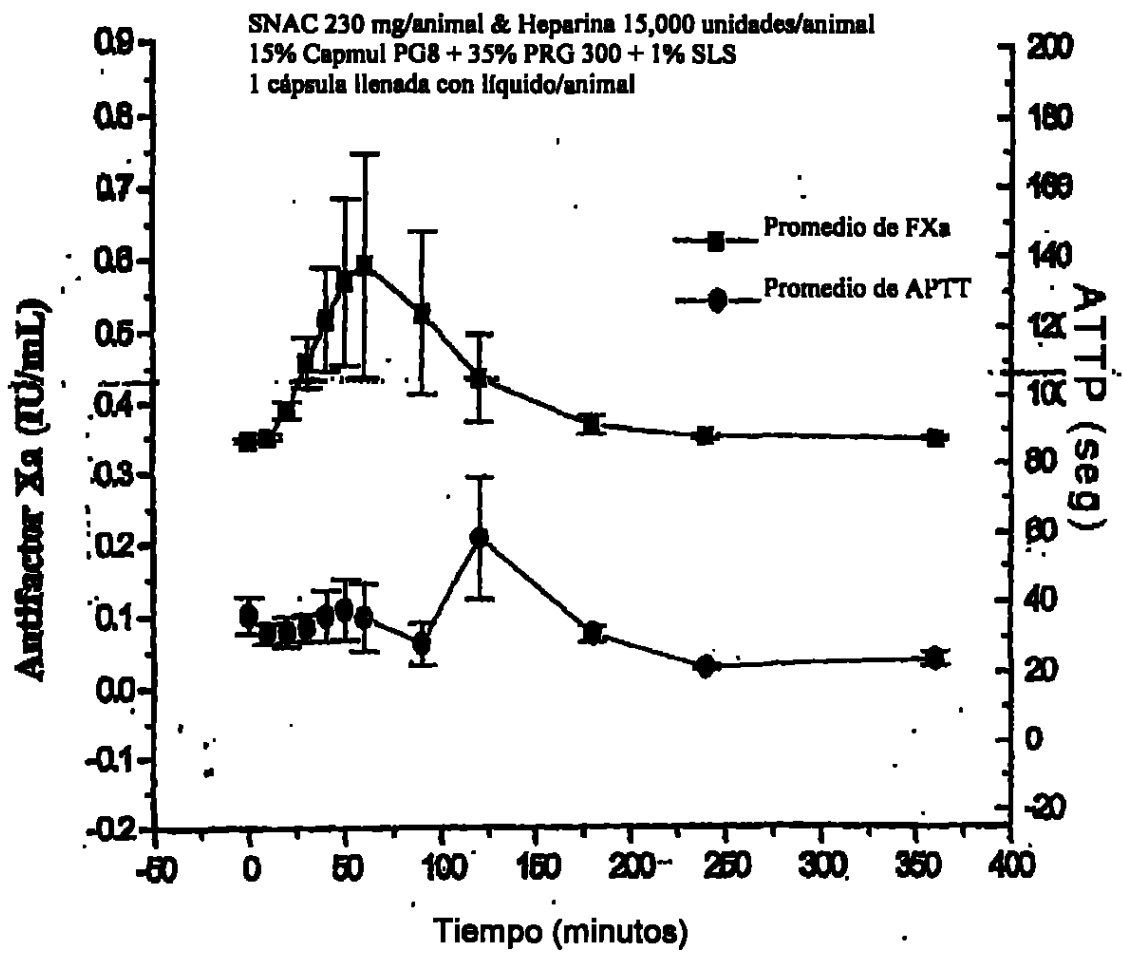


Fig. 9

780

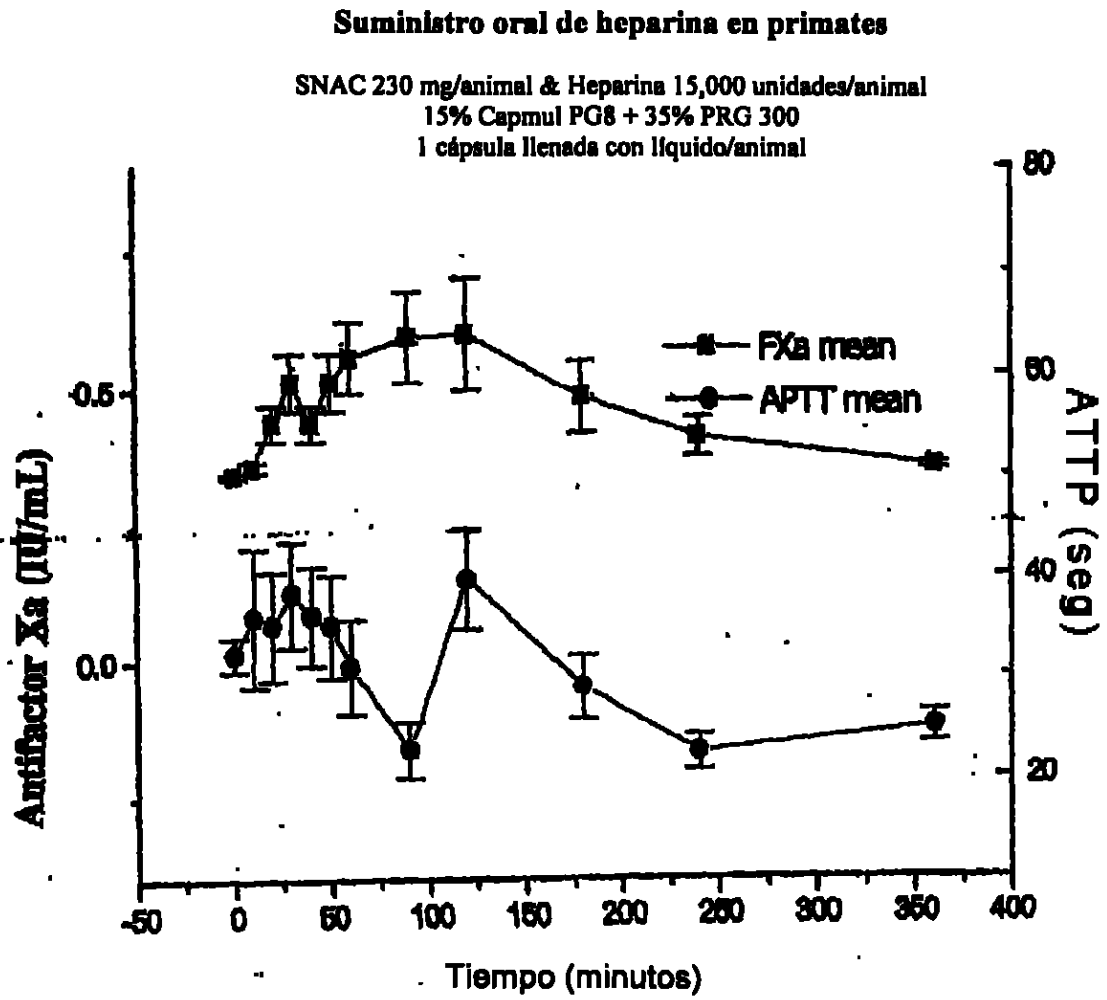


Fig. 10

Efecto de la relación de Heparina/SNAC en las cápsulas de SNAC semi-sólido/Heparina (en Rhesus)
Dosis/Primate: Heparina 15,000 unidades, 15% Capmul PG8, 37% PEG 300, 1% SLS
SNAC = 42.6 mg (0.2:1); 85.2 mg (1:1); 170.4 mg (2:1); 230 mg (2.5:1)
Grupo diferente de Rhesus

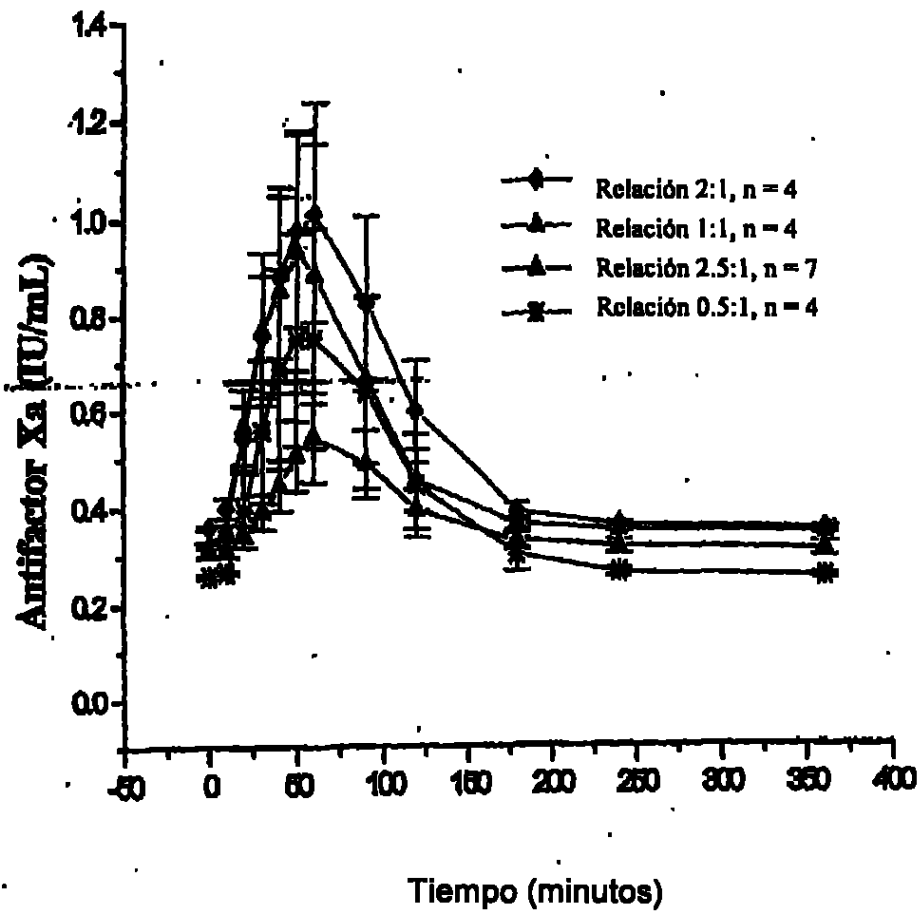


Fig. 11

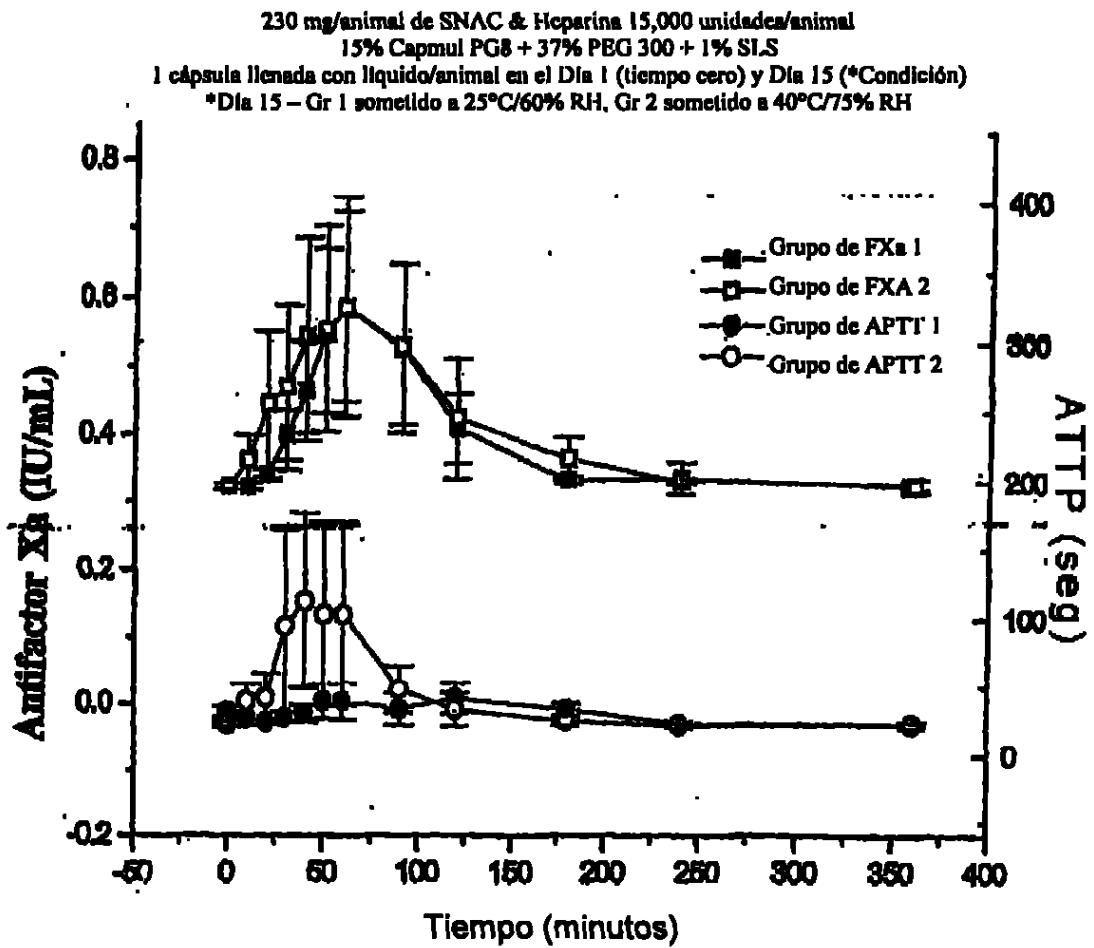


Fig. 12

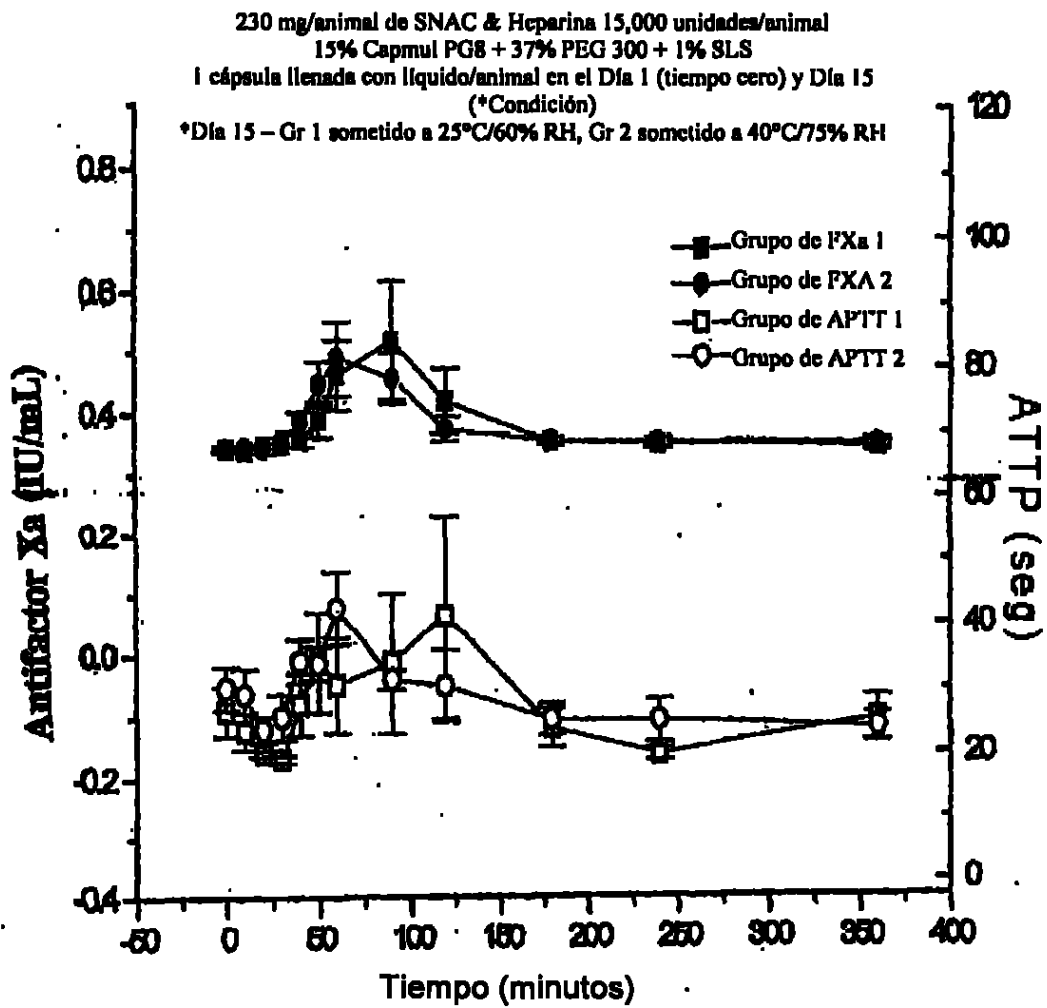


Fig. 13

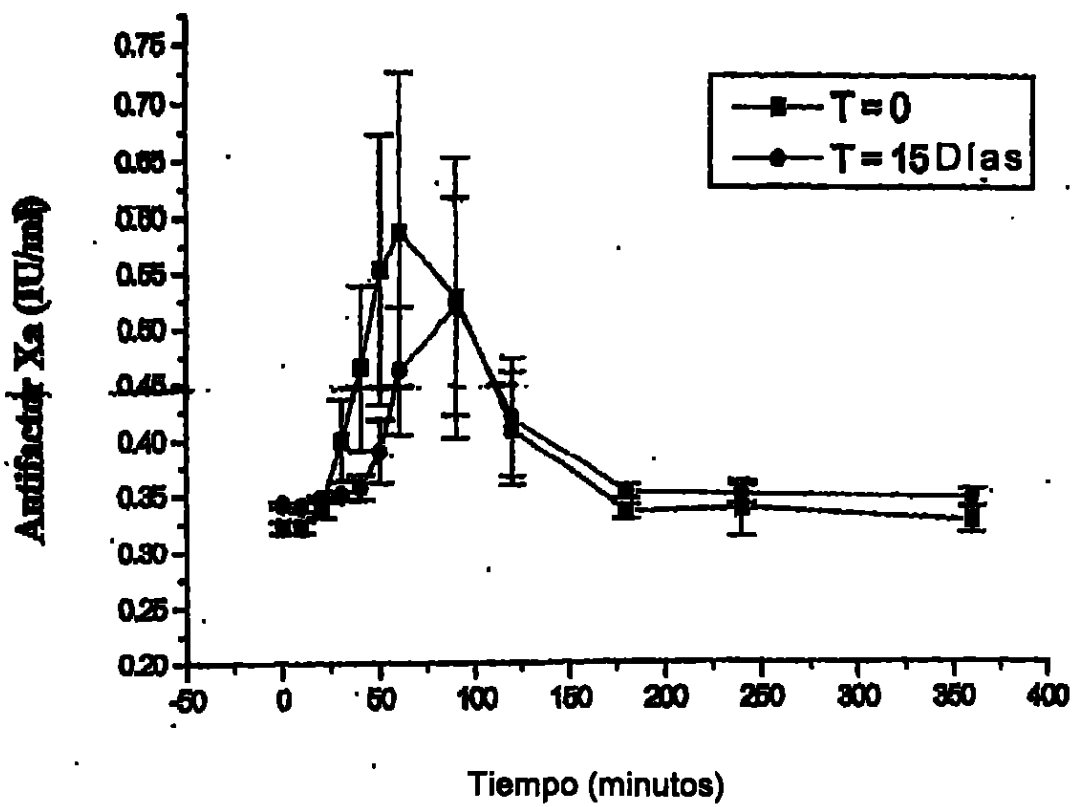
Estabilidad In Vivo de Cápsulas Semi-Sólidas a 25°C/60% RH

Fig. 14

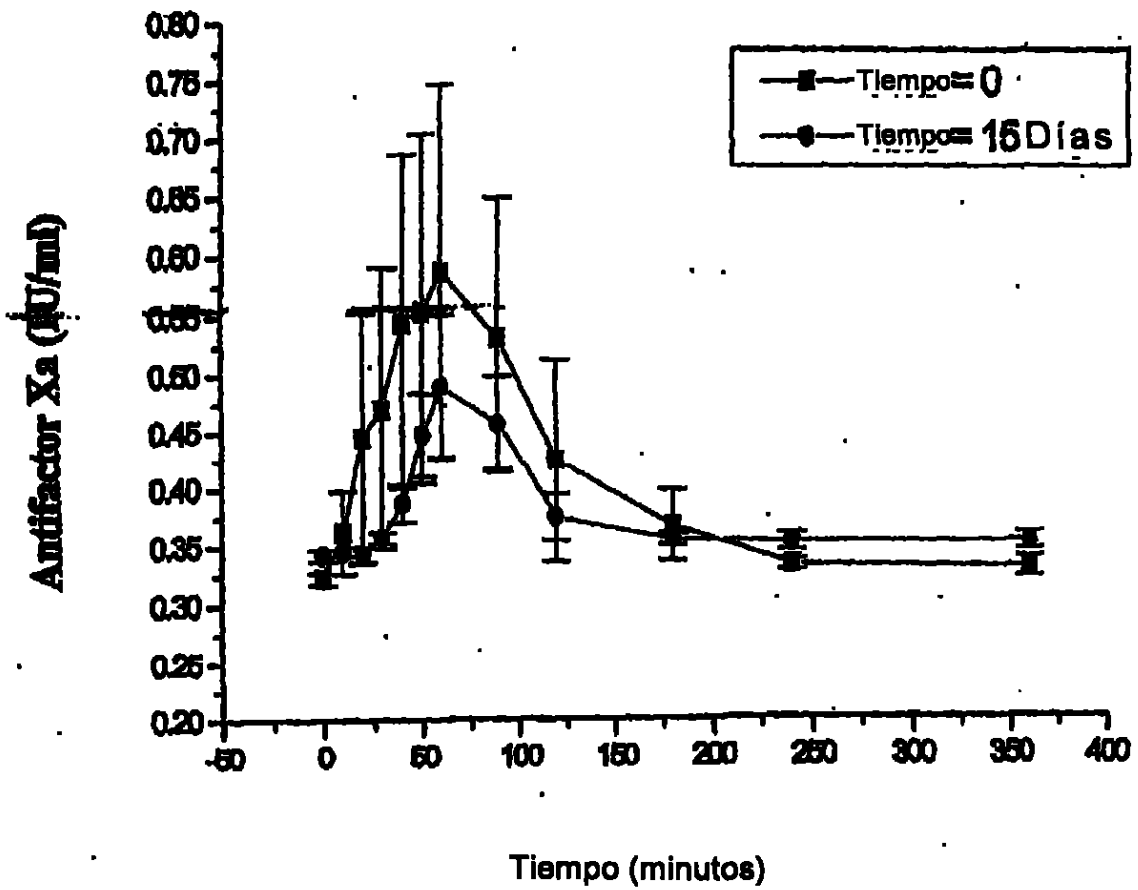
Estabilidad In Vivo de Cápsulas Semi-Sólidas a 40°C/75% RH

Fig. 15

aPTT (seg) promedio (SD) durante 480 minutos

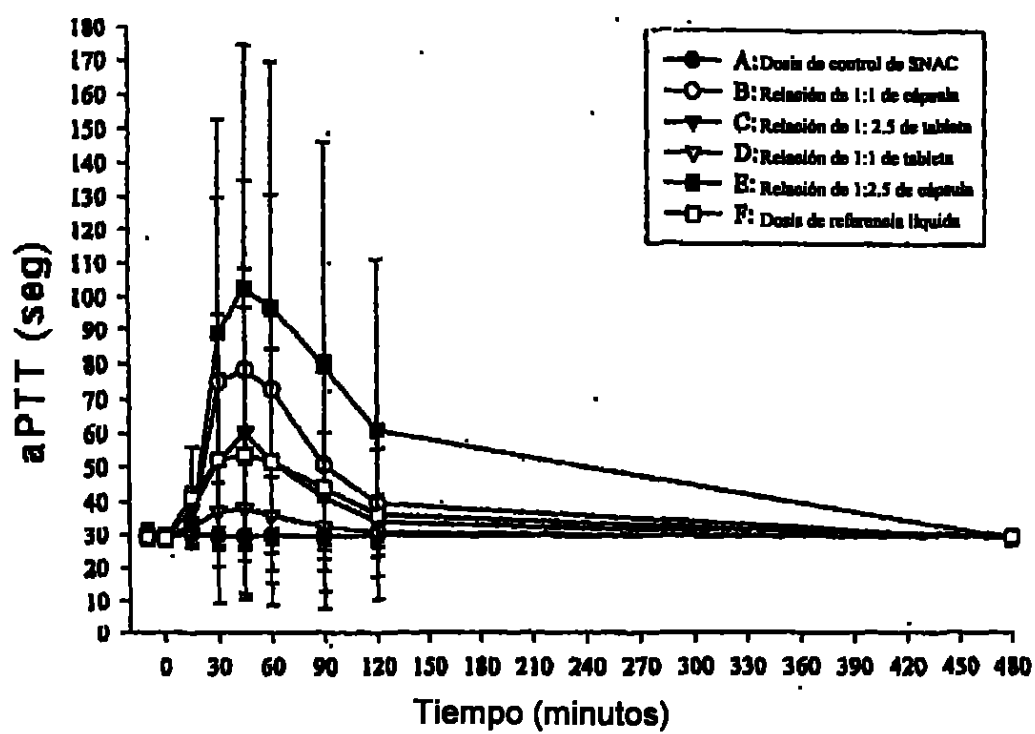
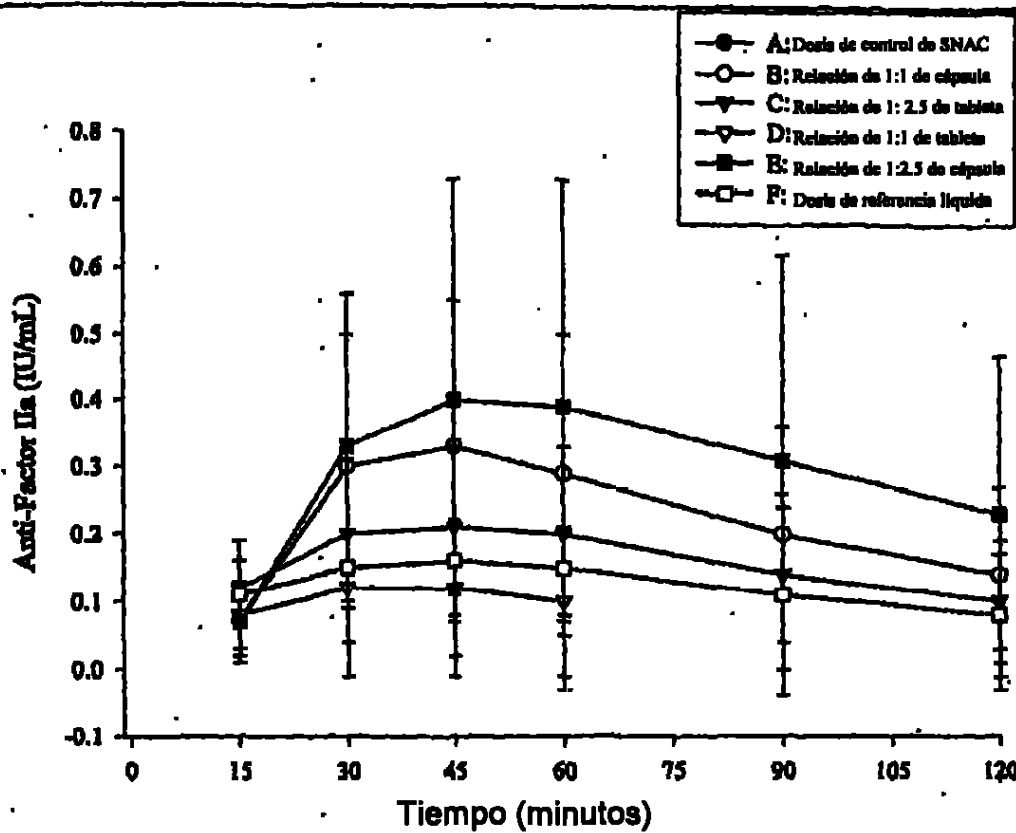


Fig. 16

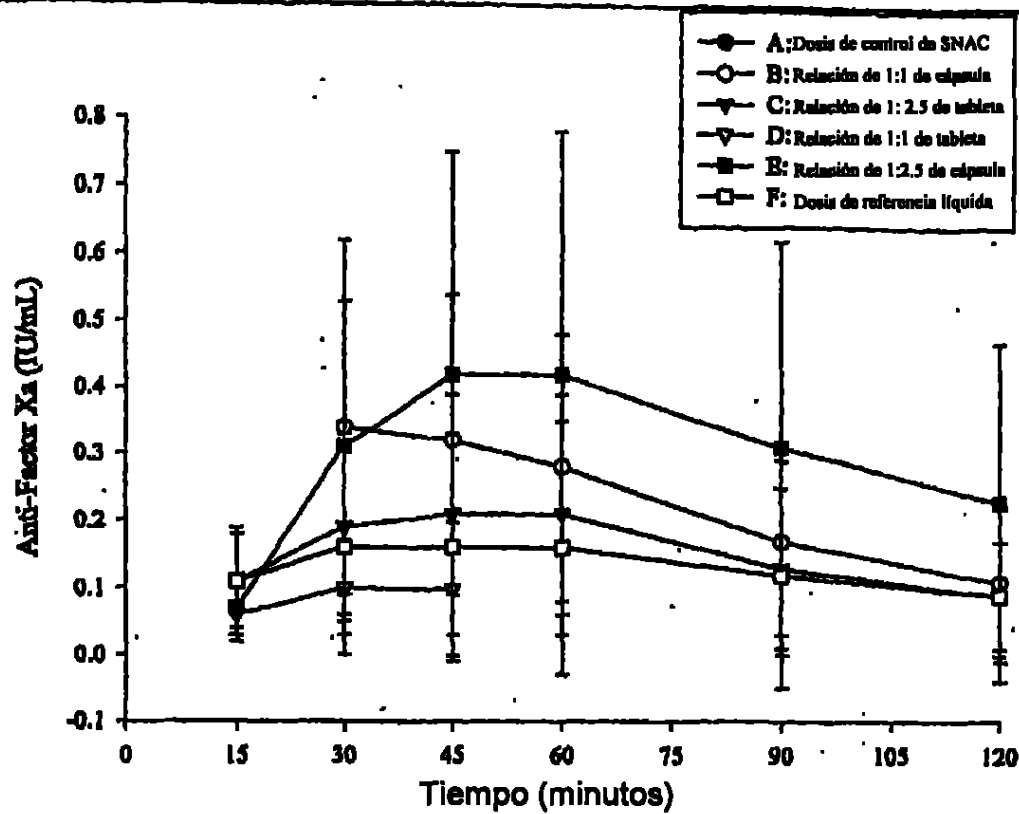
Concentraciones de Anti-Factor IIa de Plasma Promedio (IU/ml) durante 120 minutos



Nota: Los valores bajo el límite de cuantificación (BLQ) de 0.05 IU/ml no aparecen en la gráfica; los valores para el Tratamiento A, dosis de control de SNAC, todos fueron BLQ, y los valores a las 8 horas después de la dosis de todas las formulaciones fueron BLQ

Fig. 17

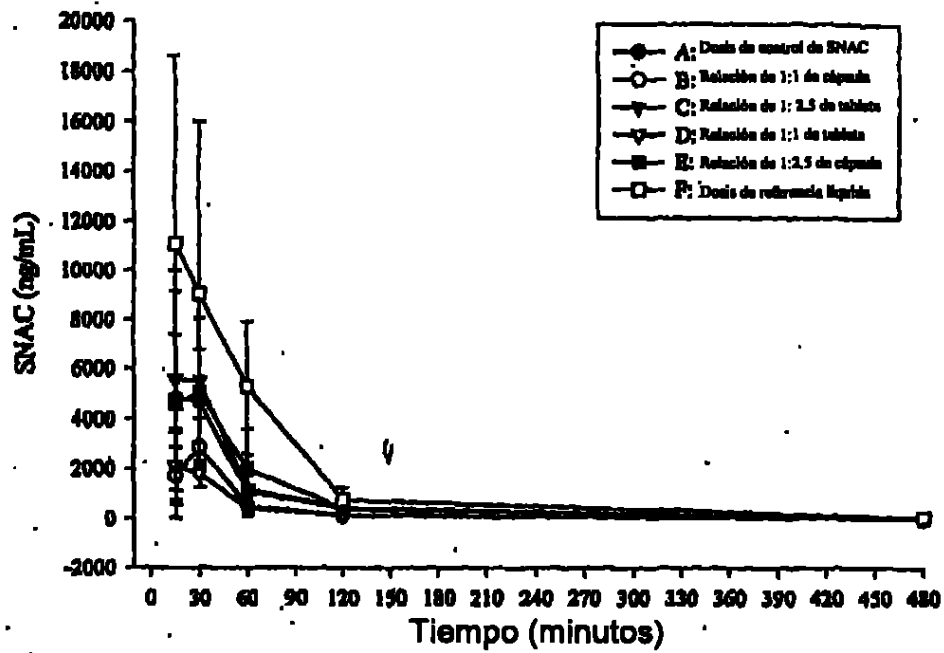
Concentraciones de Plasma de Anti-Factor Xa Promedio (SD) (IU/ml) durante 120



Nota: Los valores bajo el límite de cuantificación (BLQ) de 0.05 IU/ml no aparecen en la gráfica; los valores para el Tratamiento A, dosis de control de SNAC, todos fueron BLQ, y los valores a las 8 horas después de la dosis de todas las formulaciones fueron BLQ

Fig. 18

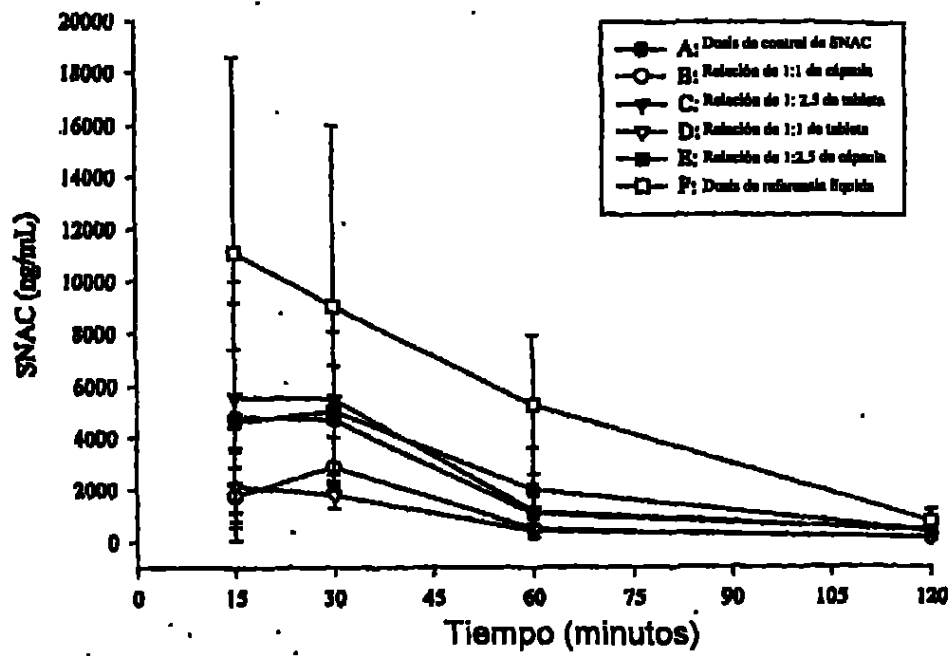
Concentraciones de Plasma de SNAC Promedio (SD) a Partir de la Pre-Dosis a 8 horas



Nota: Los valores bajo el límite de cuantificación (BLQ) de 0.05 IU/ml no aparecen en la grafica; los valores a pre-dosis de 0 minutos para todas las formulaciones fueron BLQ

Fig. 19

Concentraciones de Plasma de SNAC Promedio (SD) a Partir de la Pre-Dosis a 2 horas



Nota: Los valores bajo el límite de cuantificación (BLQ) de 0.05 IU/ml no aparecen en la gráfica; los valores a pre-dosis de 0 minutos para todas las formulaciones fueron BLQ

Fig. 20

Perfiles de Disolución de Cápsulas de Gelatina Blanda Hepanase/SNAC
(37 500 Unidades de USP/250 mg)
Formulación Mostrada en la Tabla 35a

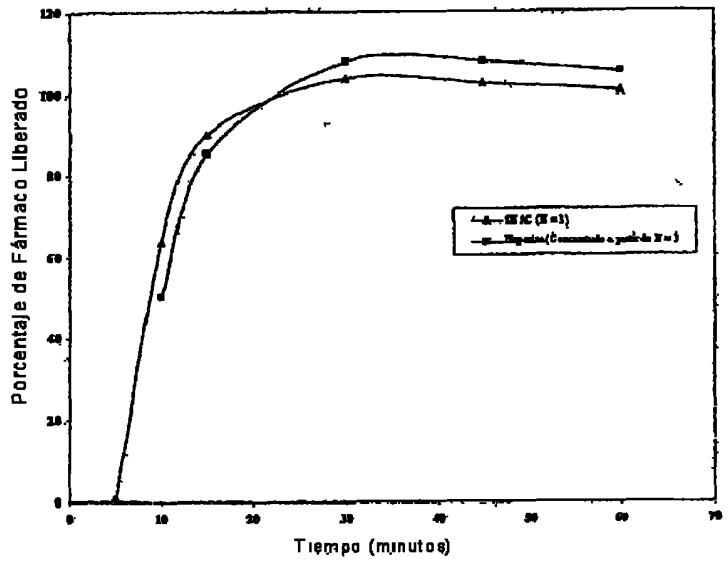


Fig 21

21/25

101

Perfiles de Disolución de Cápsulas de Gelatina Blanda de Hepanna/SNAC
(37 500 Unidades de USP/250 mg)
Formulación Mostrada en la Tabla 35b

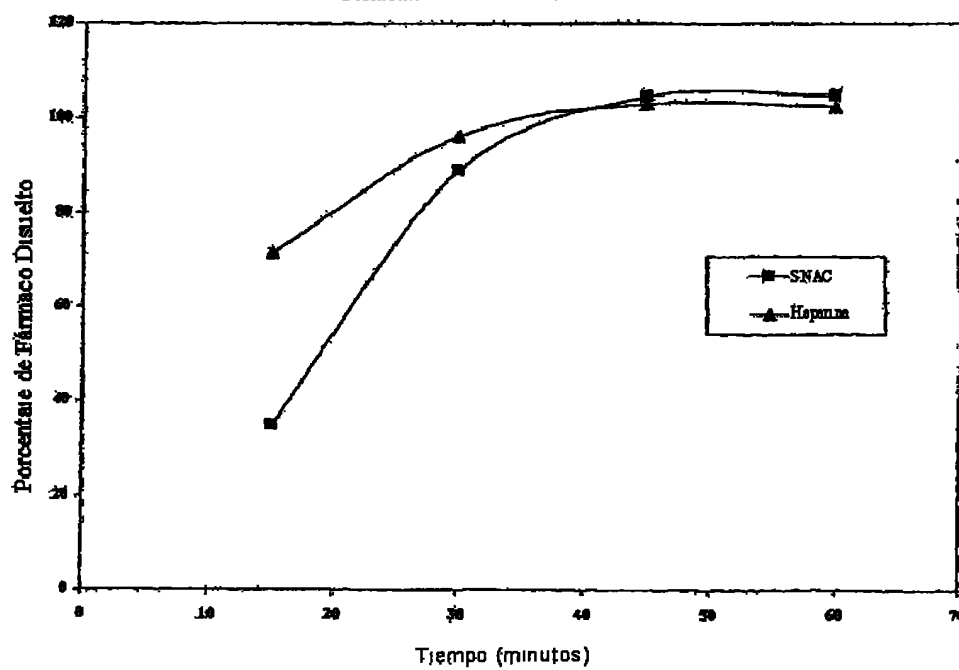


Fig 22

22/25

162

127

Cápsulas de Gelatina Blanda de Heparina/SNAC (37,000 Unidades de USP/250 mg) en Perros (N = 4)

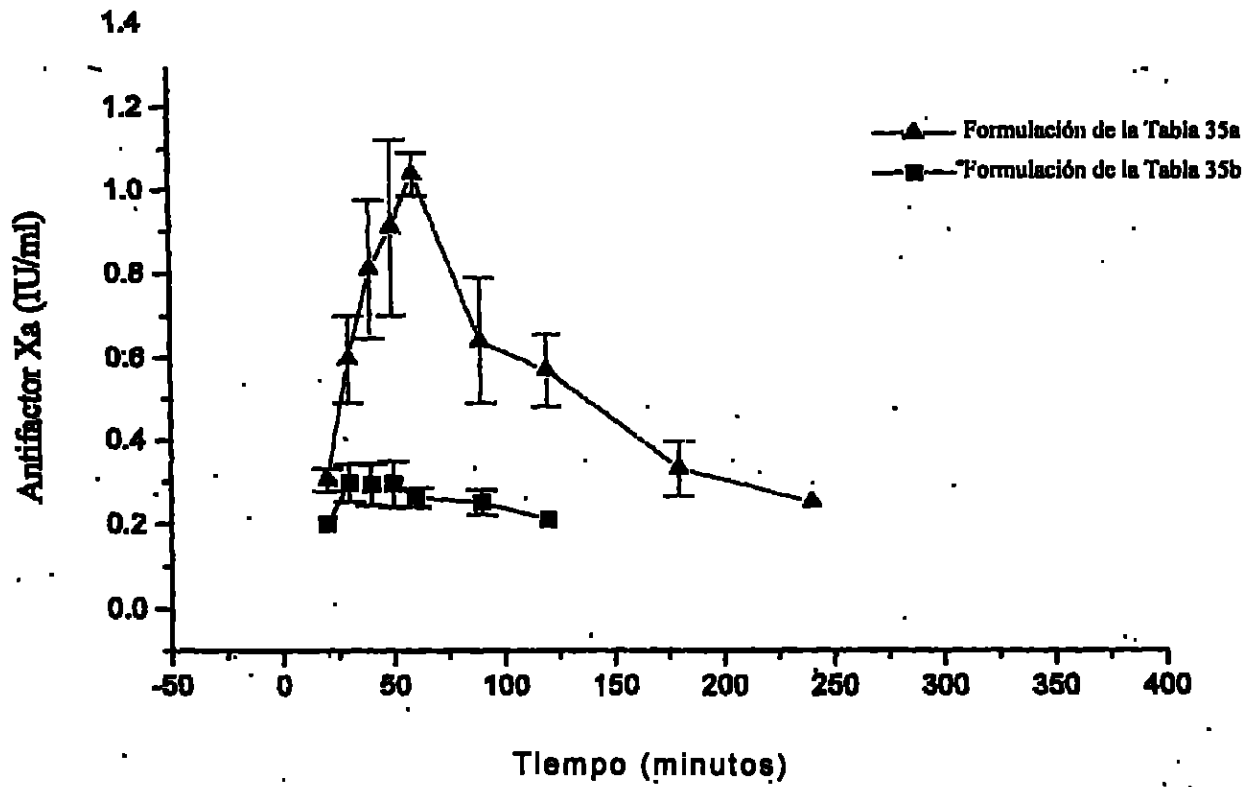


Fig. 23

Cápsulas de Gelatina Blanda de Heparina/SNAC (37,000 Unidades de USP/250 mg) en Rhesus (N = 4)

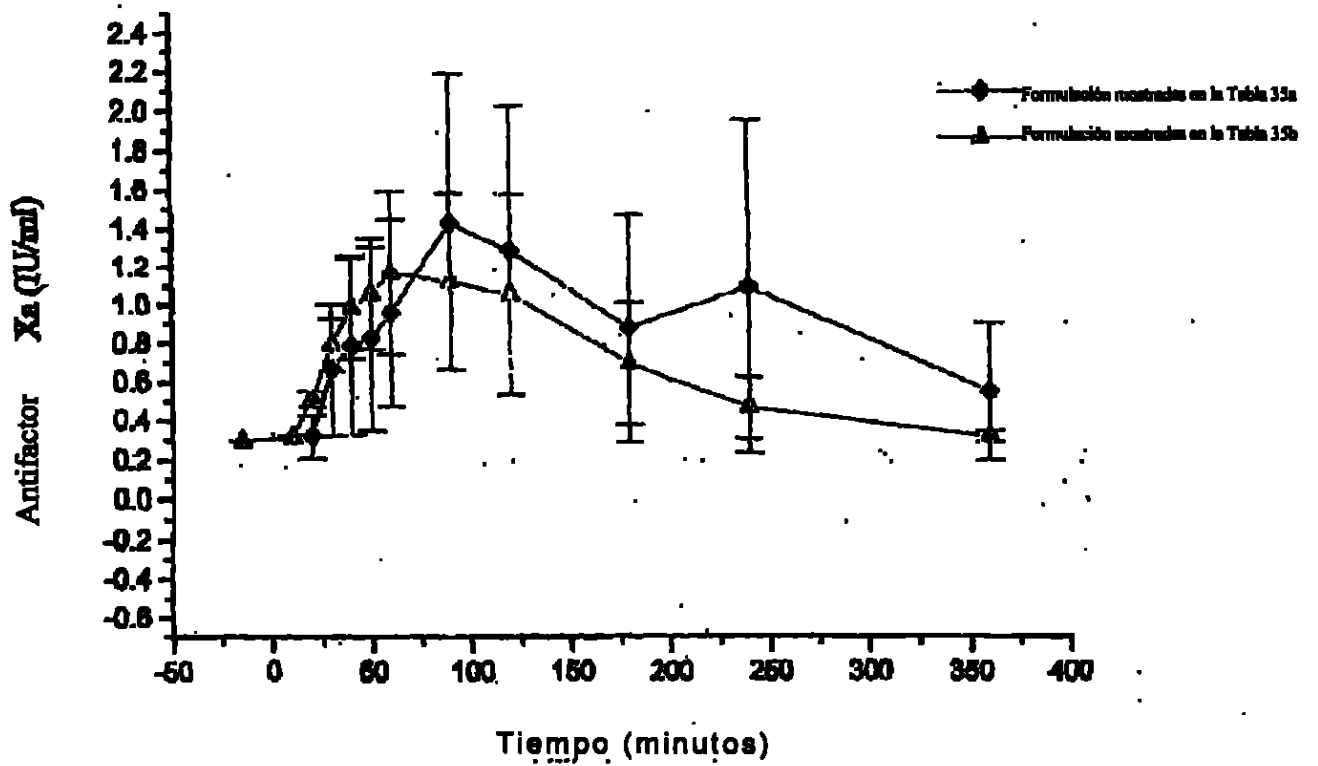


Fig. 24

164
165

Estudio de comparación de las formulaciones en
perros
Perfil de concentración-tiempo de plasma promedio

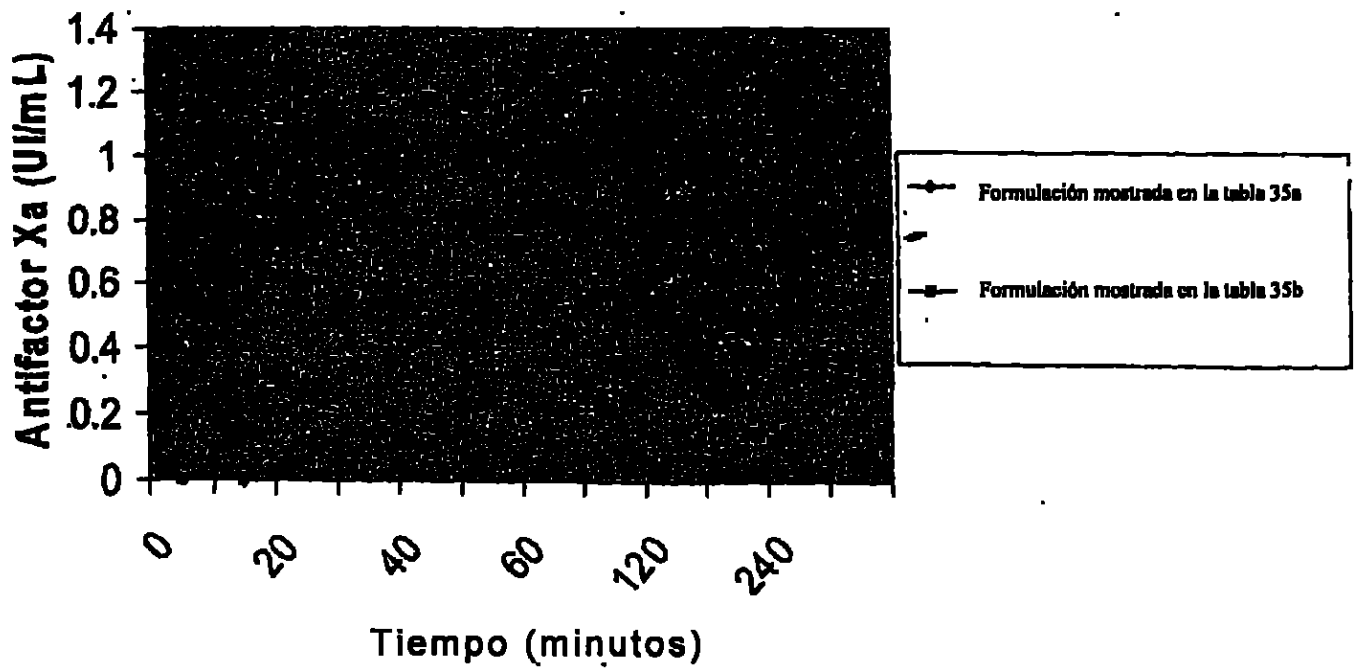
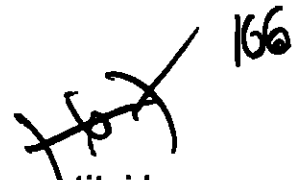


Fig. 25

~~164~~

HOJAS
MODIFICADAS



R⁶ es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquenileno de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquil(arileno) de 1 a 12 átomos de carbono sustituido o insustituido, o aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono) sustituido o insustituido; y

R⁶ y R⁷ son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

El término "sustituido" como se utiliza en la presente incluye, pero no se limita a, la sustitución con cualquiera de uno o cualquier combinación de los siguientes sustituyentes: halógeno, hidróxido, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, y alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono.

Los términos "alquilo", "alcoxi", "alquileo", "alquenileno", "alquil(arileno)" y "aril(alquileo)" incluyen, pero no se limitan a, grupos alquilo, alcoxi, alquileo, alquenileno, alquil(arileno) y aril(alquileo), lineales y ramificados, respectivamente.

Los agentes de liberación preferidos incluyen, pero no se limitan a, SNAC, SNAD, ácido 8-(N-2-hidroxi-5-clorobenzoil)aminocaprílico, ácido 8-(N-2-hidroxi-4-metoxibenzoil)-aminocaprílico, ácido 4-[(4-cloro-2-hidroxibenzoil)amino]butanoico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros agentes de liberación adecuados para la presente invención se describen en las Patentes Norteamericanas Nos. 6,846,844, 6,699,467, 6,693,208, 6,693,073, 6,663,898, 6,663,887, 6,646,162, 6,642,411 6,627,228, 6,623,731, 6,610,329, 6,558,706, 6,525,020, 6,461,643, 6,461,545, 6,440,929, 6,428,780, 6,413,550, 6,399,798,

cálculos para ajustar la cantidad de Emcompress™ anhidro extragranular que se agregará a la granulación. Los gránulos secados se transfirieron a un recipiente revestido de polietileno para el almacenamiento en-proceso.

5 La cantidad requerida de Aerosil® 200 VV Pharma fue tamizada a través de una pantalla de malla 35. La cantidad requerida de Emcompress™ anhidro también fue pesada. Los gránulos secados se transfirieron a una cubierta del mezclador en V de acero inoxidable de 16 cuartos. El Aerosil® 200 VV Pharma y el Emcompress anhidro se
10 transfirieron a la misma cubierta del mezclador en V. La cubierta fue montada en el Yugo de una unidad de accionamiento del mezclador en V Patterson-Kelly y mezclada durante 15 minutos. Las muestras para la comprobación de uniformidad de la mezcla se retiraron. Después de una comprobación de uniformidad de la mezcla exitosa de la granulación se
15 pesó la cantidad requerida de estearato de magnesio, tamizada a través de una pantalla de malla 35 y transferida a la cubierta del mezclador en V. El material fue mezclado durante 3 minutos y comprimido en tabletas utilizando una prensa de tabletas de una sola estación Korsch EK-O
20 mm. Durante la compresión, las siguientes pruebas en-proceso se realizaron, friabilidad, dureza de la tableta, peso de la tableta, espesor de la tableta y desintegración. El peso de la tableta marcada fue de 780 mg con un intervalo aceptable de 756.6 – 803.4 mg, la dureza de la tableta marcada fue 8 Kp con un intervalo aceptable de 5 - 11 KP.
25 Después de probar la liberación, las tabletas se empaquetaron en 30

HOJA MODIFICADA

Como se muestra en la Tabla 30 y Figura 18, las concentraciones intermedias altas del antifactor Xa ocurrieron en el siguiente orden descendente: relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (Grupo de Tratamiento E), relación de la cápsula de gelatina blanda 1:1 (Grupo de Tratamiento B), relación de la tableta 1:2.5 (Grupo de Tratamiento C) dosis de SNAC/Heparina líquida (Grupo de Tratamiento F), relación de la tableta 1:1 (Grupo de Tratamiento D), y la dosis control de SNAC (Grupo de Tratamiento A). El aumento en las concentraciones intermedias del antifactor Xa fue aproximadamente 2 veces mayor con la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 que con la tableta de 1:2.5 y aproximadamente 2.5 veces mayor con la dosis de referencias líquida.

Basado en un intervalo de confianza del 90% alrededor de la diferencia para los resultados del antifactor Xa bajo un Least Squares Means Analysis, las formulación que muestran las diferencias estadísticamente significativas para EAUC(0-último), las comparaciones de la formulación que muestran las diferencias estadísticamente significativas fueron la relación de la cápsula de gelatina blanda 1:2.5 (E) a la dosis control de SNAC (A), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la dosis de referencia líquida (F), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la relación de la cápsula 1:1 (B), relación de la tableta 1:2.5 (C) a la relación de la tableta 1:1 (D), relación de la cápsula 1:2.5 (E) a la relación de la tableta 1:2.5 (C), y relación de la cápsula 1:1 (B) a la relación de la tableta 1:1 (D). Las comparaciones de la formulación que muestran las diferencias estadísticamente significativas para Emax son

169

mostradas en la Tabla 35a y 35b, preparadas como se describe en el Ejemplo 15, se administraron a 4 monos Rhesus en un estudio diseñado entre cruzado con un período de lavado de una semana. Los monos se ayunaron durante la noche antes del experimento y se devolviera el alimento aproximadamente 2 horas después de la dosificación del sólido. La forma de dosificación fue liberada en la parte trasera de la boca usando una pistola de píldoras. Después de la liberación de la forma de dosificación, se administraron 5 ml de agua de ósmosis inversa en la cavidad bucal para facilitar el trágado. Después de la liberación, la cavidad bucal fue examinada para asegurarse de que el sólido fue tragado.

La actividad del antifactor Xa fue medida por encima de un período de aproximadamente 360 minutos. Los resultados se indican en la tabla 39 abajo:

Tabla 39

Estadística	Formulación	Mono	C _{max} (IU/ml)	t _{max} (min)	AUC _{último}
	Tabla 35a	0.810	50.0	144	0.810
	Tabla 35a	0.810	90.0	182	0.810
	Tabla 35a	2.60	120	509	2.60
	Tabla35a	0.790	50.0	152	0.790
Medio	Tabla 35a	1.25	77.5	247	1.25
SD	Tabla 35a	0.898	34.0	176	0.898
% CV	Tabla 35a	71.7	43.9	71.3	71.7

lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

106. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 96, en donde el humano exhibe un Emax para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 0.4 IU/ml.

5 107. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 96, en donde el humano exhibe un EAUC(0-inf) para el anti-factor Xa de por lo menos aproximadamente 1.0 IU * hr/ml.

10 108. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es seleccionada de heparina no fraccionada, heparinaoïdes, dermatanos, condroitinas, heparina de bajo peso molecular, heparina de muy bajo peso molecular, heparina de ultra bajo peso molecular, y mezclas de las mismas.

15 109. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina no fraccionada.

110. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de bajo peso molecular.

20 111. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de muy bajo peso molecular.

25 112. La composición farmacéutica sólida de cualquiera de las reivindicaciones 96-107, en donde la heparina en la heparina húmeda es heparina de ultra bajo peso molecular.

HOJA MODIFICADA

102-394
11/11

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 November 2005 (17.11.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/107773 A2

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/727

Tarrytown, NY 10591 (US). DHOOT, Nikhil [—US]; 251
Town View Drive, Wappinger Falls, NY 12590 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/016012

(74) Agents: LUDWIG, S., Peter et al.; Darby & Darby P.C.,
P.O. Box 5257, New York, NY 10150-5257 (US).

(22) International Filing Date: 6 May 2005 (06.05.2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN,
CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI,
GB, GD, GH, GM, GR, GU, HT, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA,
MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NI, NO, NZ, OM,
PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/569,475 6 May 2004 (06.05.2004) US
60/572,679 19 May 2004 (19.05.2004) US
60/598,978 4 August 2004 (04.08.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): EMI-
SPHERE TECHNOLOGIES, INC. [US/US]; 765 Old
Saw Mill Road, Tarrytown, NY 10591 (US).

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO,
SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

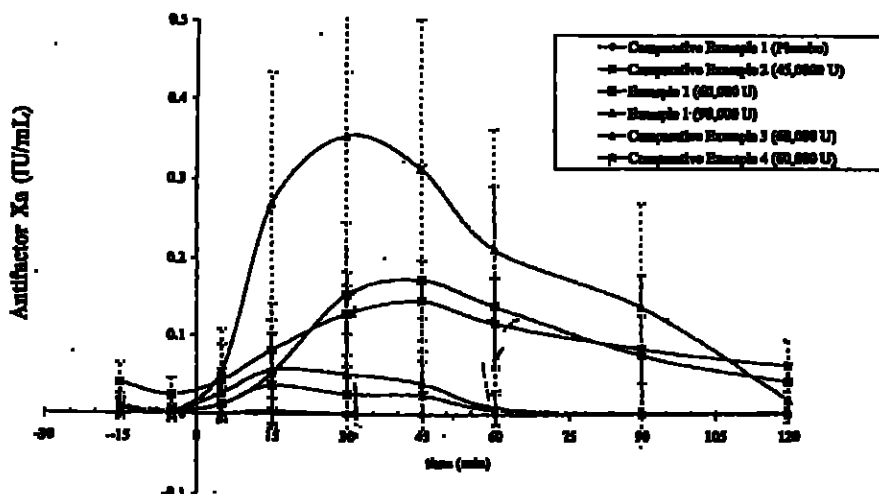
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): MAJURU, Shingal
[—US]; 43 Prospect Street, Brewster, NY 10509 (US).
SINGH, Brahma [US/US]; 765 Old Saw Mill River Road,

[Continued on next page]

(54) Title: SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN

Mean (SD) Anti-Factor Xa Activity in Healthy Male Volunteers



(57) Abstract: The present invention relates to a solid pharmaceutical composition (such as a solid dosage form) comprising a delivery agent and wetted heparin. The inclusion of wetted heparin rather than un-wetted heparin in the solid pharmaceutical composition results in increased delivery of the heparin. Without being bound by any particular theory, applicants believe that because the polymer chain of the wetted heparin is already in an "open" form, while un-wetted heparin is not, less of the wetted heparin is broken down in the gastrointestinal tract and is more readily absorbed in the stomach.

Published:

— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

H/ 173

SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN

[1] This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 60/569,475, filed May 6, 2004, U.S. Provisional Application No. 60/572,679, filed May 19, 2004, and U.S. Provisional Application No. 60/598,978, filed August 4, 2004, all of which are hereby incorporated by reference.

Field of the Invention

[2] The present invention relates to a solid dosage form of wetted heparin and a delivery agent.

Background of the Invention

[3] Heparin is the most widely used anticoagulant for the prevention and initial treatment of venous thromboembolism, which includes deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). PE is estimated to result in more than 300,000 hospital admissions per year and is responsible for approximately 50,000 to 250,000 deaths annually in the United States alone. There are numerous indications approved and unapproved that involve use of heparin products, both fractionated and unfractionated. Usually, the goal of the therapy is to treat or prevent a thrombotic event.

[4] Heparin is a potent anticoagulant whose chemical composition includes a mixture of repeating disaccharide units, composed of glucosamine and either L-iduronic or D-glucuronic acid. Heparin is a naturally occurring glycosaminoglycan most frequently isolated commercially from cow lung and porcine intestinal mucosa. It is sulfated, anionic, and highly acidic.

[5] Heparin inhibits reactions that lead to the clotting of blood and the formation of fibrin clots also known as thrombus. It inhibits several activated coagulation factors, in particular, factor Xa and factor IIa, by binding to the plasma protease inhibitor antithrombin III. It is partially metabolized by desulphation and depolymerization.

[6] Heparin includes both unfractionated and low-molecular-weight heparin, e.g., dalteparin sodium, enoxaparin, tinzaparin. Heparins are indicated for prophylaxis of ischemic complications in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction, prophylaxis of deep vein thrombosis (DVT) in patients following hip or knee replacement surgery, and prophylaxis of DVT in patients following abdominal surgery in patients at risk for thromboembolic complications. Abdominal surgery patients at risk include those who are over 40 years of age, obese, undergoing surgery under general anesthesia lasting longer than 30 minutes or who have additional risk factors such as malignancy or a history of DVT or pulmonary embolism. Heparins are also indicated for prophylaxis of DVT in medical patients with severely restricted mobility during acute illness, and treatment of DVT with or without pulmonary embolism.

[7] The anticoagulant effect of heparin requires the presence of antithrombin III to facilitate the formation of a 1:1 complex with thrombin. The rate of thrombin-antithrombin III complex formation is increased 1,000-fold by heparin which serves as a catalytic template to

which both the inhibitor and thrombin bind. Binding of heparin also induces a conformational change in antithrombin, making the reactive site more accessible to thrombin. Antithrombin binds to heparin via sulfate groups on a specific pentasaccharide sequence found in about 30% of heparin molecules. The heparin-antithrombin III complex can also inhibit activated Factors IX, X, XI, and XII. Once thrombin binds to antithrombin, the heparin molecule is released from the complex. When, for example, the concentration of heparin in plasma is about 0.1 to 1.0 IU/mL, thrombin, Factor IIa, and Factor Xa are rapidly inhibited by antithrombin III. The result is an increase in blood coagulation time, as measured by activated partial thromboplastin time (aPTT), thrombin time, anti-Factor IIa, and anti-Factor Xa activity.

[8] Presently, heparin is administered parenterally, either by continuous or intermittent intravenous infusion or by deep subcutaneous injection. Heparin alone is not well absorbed through the gastrointestinal tract.

[9] U.S. Patent No. 6,458,383 discloses a delayed release pharmaceutical dosage form for oral administration of a hydrophilic drug. The dosage form comprises low molecular weight heparin, a bile salt or bile acid, and at least one surfactant selected from hydrophilic surfactant, a lipophilic surfactant, and mixtures thereof.

[10] There remains a need for heparin pharmaceutical compositions that can be administered orally and provide an increased heparin response, i.e., an oral heparin administration that can traverse the gastrointestinal tract and provide increased bioavailability. Such a composition would provide a more convenient dosage method for patients receiving heparin. Oral heparin would also increase patient compliance, particularly for patients requiring prophylactic therapy to prevent major venous thromboembolic events. The fact that injections

and needles are not required is appealing to patients and can reduce infections due to the disruption of the integrity of the skin by injections.

Summary of the Invention

[11] The present invention relates to a solid pharmaceutical composition comprising a delivery agent and wetted heparin. The inclusion of wetted heparin rather than un-wetted heparin in the solid pharmaceutical composition results in increased delivery of the heparin. Without being bound by any particular theory, applicants believe that because the polymer chain of the wetted heparin is already in an "open" form, while un-wetted heparin is not, less of the wetted heparin is broken down in the gastrointestinal tract and is more readily absorbed in the stomach. The solid pharmaceutical composition may be a unit dosage form, such as a tablet, capsule, orally disintegrating tabs and strips, granules, powder packets, and patches.

[12] According to one preferred embodiment, the solid pharmaceutical composition comprises (i) a delivery agent selected from N-[8-(2-hydroxybenzoyl)-amino]caprylic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof (such as its monosodium salt) (collectively hereafter referred to as "SNAC"), and (ii) wetted heparin. The wetted heparin comprises heparin and a solvent. Preferably, the solvent also partially solubilizes the SNAC. The un-solubilized SNAC has been found to act as a good gelling agent for gelling the SNAC and wetted heparin together. The solid pharmaceutical compositions facilitates the oral delivery of heparin, with increased bioavailability compared to the administration of tablets containing an equivalent amount of un-wetted heparin and SNAC.

[13] Yet another embodiment of the invention is a method for administering or facilitating the delivery of heparin in a subject in need thereof by orally administering the solid pharmaceutical composition of the present invention.

[14] Yet another embodiment is a method of treating or preventing thrombosis in a subject in need thereof by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention. Any type of thrombosis can be treated or prevented with the pharmaceutical composition including, but not limited to, deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

[15] Yet another embodiment is a method of preventing a major venous thromboembolic event in a subject in need thereof by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention. Such patients include those who recently (e.g., within about a week or two) underwent hip or knee replacement or abdominal surgery, especially those who are over 40 years of age, or obese, or underwent surgery under general anesthesia lasting longer than 30 minutes, or have additional risk factors, such as malignancy or a history of DVT or PE.

[16] Yet another embodiment is a method of preparing a solid pharmaceutical composition of the present invention by mixing a delivery agent, heparin, and wetting agent to form a semi solid or gel composition. For example, a blend of delivery agent and heparin can be added to a wetting agent solution (individually or collectively) to form a semi-solid or gel composition. The solid pharmaceutical composition may further be formulated into a unit dosage form, such as by packing the composition into a capsule.

[17] Yet another embodiment is a solid pharmaceutical composition comprising a delivery agent (e.g., SNAC), and wetted heparin, wherein:

178

(1) about 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits a plasma aPTT, an anti-factor IIa plasma concentration, an anti-factor Xa plasma concentration, or any combination of the foregoing that are statistically significantly greater than that about 120 minutes after oral administration of an identical composition containing unwetted heparin instead of wetted heparin,

(2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits an Emax for aPTT, EAUC(0-inf) for aPTT, Emax for anti-factor IIa, EAUC(0-inf) for anti-factor IIa, Emax for anti-factor Xa, EAUC(0-inf) for anti-factor Xa, or any combination of the foregoing that are statistically significantly greater than after oral administration of an identical composition containing unwetted heparin instead of wetted heparin, or

(3) both.

[18] Yet another embodiment is a solid pharmaceutical composition comprising SNAC and wetted heparin, wherein:

(1) about 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) a plasma aPTT of at least about 38 seconds,
- (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.11 IU/ml, or
- (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.1 IU/ml,

(2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) an Emax for aPTT of at least about 50 IU/ml,
- (ii) an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 80 IU * hr/ml,

1-80 779

- (iii) an Emax for anti-factor IIa of at least about 0.35 IU/ml,
 - (iv) an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 0.7 IU * hr/ml,
 - (v) an Emax for anti-factor Xa of at least about 0.35 IU/ml,
 - (vi) an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 0.68 IU * hr/ml, or
- (3) both.

[19] Preferably, about 120 minutes after administration, the human exhibits (i) a plasma aPTT of at least about 39 or about 50 seconds, (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml, (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml, or any combination thereof. Preferably, after administration, the human exhibits (i) an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 100, 150, or 180 IU * hr/ml, (ii) Emax for anti-factor IIa of at least about 0.4 IU/ml, (iii) an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 1.0 IU * hr/ml, (iv) an Emax for anti-factor Xa of at least about 0.4 IU/ml, (v) an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 1.0 IU * hr/ml, of any combination thereof.

[20] Yet another embodiment is a method of treating or preventing DVT in a human in need thereof by orally administering one or more solid pharmaceutical compositions comprising SNAC and wetted heparin, wherein

- (1) about 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:
- (i) a plasma aPTT of at least 38 seconds,
 - (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.11 IU/ml, or
 - (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.1 IU/ml,
- (2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- 180
- (i) an E_{max} for aPTT of at least about 50 IU/ml,
 - (ii) an $EAUC(0-inf)$ for aPTT of at least about 80 IU * hr/ml,
 - (iii) an E_{max} for anti-factor IIa of at least about 0.35 IU/ml,
 - (iv) an $EAUC(0-inf)$ for anti-factor IIa of at least about 0.7 IU * hr/ml,
 - (v) an E_{max} for anti-factor Xa of at least about 0.35 IU/ml,
 - (vi) an $EAUC(0-inf)$ for anti-factor Xa of at least about 0.68 IU * hr/ml, or
- (3) both.

[21] Preferably, about 120 minutes after administration, the human exhibits (i) a plasma aPTT of at least about 39 or 50 seconds, (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml, (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml, or any combination thereof. Preferably, after administration, the human exhibits (i) an $EAUC(0-inf)$ for aPTT of at least about 100, 150, or 180 IU * hr/ml, (ii) E_{max} for anti-factor IIa of at least about 0.4 IU/ml, (iii) an $EAUC(0-inf)$ for anti-factor IIa of at least about 1.0 IU * hr/ml, (iv) an E_{max} for anti-factor Xa of at least about 0.4 IU/ml, (v) an $EAUC(0-inf)$ for anti-factor Xa of at least about 1.0 IU * hr/ml, of any combination thereof.

[22] Yet another embodiment of the present invention is a solid heparin pharmaceutical composition comprising a delivery agent and wetted heparin, where, upon oral administration of the composition after 15 days of storage at ambient conditions, the maximum Antifactor Xa concentration achieved is at least 66% or 75% of that achieved with the composition before storage.

[23] The present invention also relates to a solid pharmaceutical composition comprising a delivery agent and wetted heparin, wherein the un-wetted heparin has a particle

H-181

size of less than about 180 microns, or less than about 120 microns, or less than about 80 microns. Also provided is a method of preparing a solid pharmaceutical composition comprising mixing heparin having an average particle size of less than about 180 microns, or less than about 120 microns, or less than about 80 microns, a wetting agent, and a delivery agent.

[24] The present invention also relates to a solid pharmaceutical composition comprising a delivery agent and wetted heparin in a suspension, wherein the average particle size of particles in the suspension is less than about 180 microns, or less than about 120 microns, or less than about 80 microns. Also provided is a method of preparing a solid pharmaceutical composition comprising mixing wetted heparin and a delivery agent to form a suspension in a solvent, and milling the suspension to provide a suspension with an average particle size of less than about 180 microns, or less than about 120 microns, or less than about 80 microns.

Brief Description of the Drawings

[25] Figure 1 is a graph of Anti-Factor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of each of the pharmaceutical compositions of Example 1 and Comparative Examples 1-4.

[26] Figure 2 is a graph of Anti-Factor IIa activity (IU/ml) versus time after administration of each of the pharmaceutical compositions of Example 1 and Comparative Examples 1-4.

[27] Figure 3 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of a capsule having the formulation shown in Table 15a (Example 3) or Table 1 (Example 1) to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

182

[28] Figure 4 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of the capsules described in Example 6 to Cynos monkeys (1 capsule/monkey).

[29] Figure 5 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of the capsules described in Example 7 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[30] Figure 6 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of the capsules described in Example 8 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[31] Figure 7 is an overlay of Figures 5 and 6.

[32] Figure 8 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of the capsules described in Example 9 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[33] Figure 9 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) and aPTT versus time after administration of the capsules described in Example 10 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[34] Figure 10 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) and aPTT versus time after administration of the capsules described in Example 11 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[35] Figure 11 is a graph of Antifactor Xa activity (IU/ml) versus time after administration of the capsules described in Example 12 to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[36] Figures 12 and 13 are graphs of Antifactor Xa activity (IU/ml) and aPTT versus time after administration of the capsules described in Example 13 after storage for 15 days at 40 °C and 75% relative humidity (Fig. 12) or 25 °C and 60% relative humidity (Fig. 13) to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[37] Figures 14 and 15 are graphs of Antifactor Xa activity versus time after administration of the capsules described in Example 13 before and after 15 days of storage at 40

°C and 75% relative humidity or 25°C and 60% relative humidity for fifteen days to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey).

[38] Figures 16, 17, 18, 19, and 20 are graphs of aPTT times, Antifactor IIa, Antifactor Xa, and plasma SNAG concentrations versus time for healthy males administered the treatment arms described in Example 14.

[39] Figures 21 and 22 is a dissolution profile of the formulation set forth in Tables 35a and 35b, and prepared as described in Example 15.

[40] Figure 23 is a graph of Antifactor Xa activity versus time for beagles administered the formulations described in Tables 35a and 35b, and prepared as described in Example 15, administered as described in Example 17.

[41] Figure 24 is a graph of Antifactor Xa activity versus time for Rhesus monkeys administered the formulations described in Tables 35a and 35b, and prepared as described in Example 15, administered as described in Example 18.

[42] Figure 25 is a graph of Antifactor Xa activity versus time for beagles administered the formulations described in Tables 35a and 35b, and prepared as described in Example 15, administered as described in Example 19.

Detailed Description of the Invention

Definitions

[43] As used herein and in the appended claims, the singular forms "a," "an," and "the," include plural referents unless the context clearly indicates otherwise. Thus, for example, reference to "a molecule" includes one or more of such molecules, "a reagent" includes one or more of such different reagents, and reference to "the method" includes reference to

equivalent steps and methods known to those of ordinary skill in the art that could be modified or substituted for the methods described herein.

[44] The term "wetted heparin" as used herein refers to a form of heparin where the individual heparin particles or molecules are completely or partially surrounded by a solvent or mixture of solvents (also referred to as a "wetting agent"). The heparin may or may not be dissolved in the wetting agent. Without being bound by any particular theory, it is believed that the wetting agent remains within the interstices of the heparin polymer chain in wetted heparin (without necessarily dissolving the heparin) and thereby results in faster dissolution of the heparin upon administration. Preferably, the delivery agent is in intimate contact with the wetted heparin in the solid pharmaceutical composition.

[45] The term "heparin" as used herein refers to all forms of heparin, including, but not limited to, unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin (e.g., tinzaparin (including tinzaparin sodium)), very low molecular weight heparin, and ultra low molecular weight heparin. Non-limiting examples include unfractionated heparin, such as heparin sodium (e.g., heparin sodium USP, available from Scientific Protein Labs of Waunakee, WI). Heparin generally has a molecular weight of from about 1,000 or 5,000 to about 30,000 Daltons. The term "low molecular weight heparin" generally refers to heparin in which at least about 80% (by weight) of the heparin has a molecular weight of between about 3000 and about 9000 daltons. Non-limiting examples of low molecular weight heparin include tinzaparin, enoxaparin, and dalteparin. Tinzaparin has been approved by the U.S. Food & Drug Administration for the treatment of acute symptomatic deep vein thrombosis with or without pulmonary embolism when administered in conjunction with warfarin sodium. The sodium salt of tinzaparin is available under the trademark Innohep™ from Pharmion.

Corporation of Boulder, CO. The term "very low molecular weight heparin" generally refers to heparin in which at least about 80% (by weight) of the heparin has a molecular weight of between about 1500 and about 5000 daltons. A non-limiting example of very low molecular weight heparin is beniparin. The term "ultra low molecular weight heparin" generally refers to heparin in which at least about 80% (by weight) of the heparin has a molecular weight of between about 1000 and about 2000 daltons. A non-limiting examples of ultra low molecular weight heparin is fondiparin.

[46] The term "polymorph" refers to a crystallographically distinct form of a substance.

[47] The term "hydrate" as used herein includes, but is not limited to, (i) a substance containing water combined in the molecular form and (ii) a crystalline substance containing one or more molecules of water of crystallization or a crystalline material containing free water.

[48] Unless otherwise specified, the term "SNAC" as used herein refers to N-(8-[2-hydroxybenzoyl]-amino) caprylic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof, including its monosodium salt. The term "SNAC free acid" refers to N-(8-[2-hydroxybenzoyl]-amino) caprylic acid. Unless otherwise noted, the term "SNAC" refers to all forms of SNAC; including all amorphous and polymorphic forms of SNAC, such as those described in U.S. Provisional Application No. 60/569,476 filed May 6, 2004 and U.S. Provisional Application No. 60/619,418, filed October 15, 2004.

[49] The term "SNAD" as used herein refers to N-(8-[2-hydroxybenzoyl]-amino) decanoic acid and pharmaceutically acceptable salts thereof, including its monosodium

salt. Unless otherwise noted, the term "SNAD" refers to all forms of SNAD, including all amorphous and polymorphic forms of SNAD.

[50] The term "SNAC trihydrate" as used herein refers to a crystalline form of monosodium SNAC in which three molecules of water are associated with each molecule of SNAC.

[51] The term "solvate" as used herein includes, but is not limited to, a molecular or ionic complex of molecules or ions of a solvent with molecules or ions of delivery agent.

[52] The term "delivery agent" refers to any of the delivery agent compounds disclosed or incorporated by reference herein, including their pharmaceutically acceptable salts.

[53] An "effective amount of heparin" is an amount of heparin which is effective to treat or prevent a condition in a subject to whom it is administered over some period of time, e.g., provides a therapeutic effect during a desired dosing interval. Effective doses will vary, as recognized by those skilled in the art, depending on excipient usage and the possibility of co-usage with other agents for treating a condition.

[54] An "effective amount of the pharmaceutical composition" is an amount of the pharmaceutical composition described which is effective to treat or prevent a condition in a subject to whom it is administered over some period of time, e.g., provides a therapeutic effect during a desired dosing interval.

[55] The term "treat", "treating", or "treated" refers to prophylactically preventing, curing, healing, alleviating, relieving, altering, remedying, ameliorating, improving, or affecting a condition (e.g., a disease), the symptoms of the condition, or the predisposition toward the condition.

107

[56] An "effective amount of delivery agent" is an amount of the delivery agent which promotes the absorption of a desired amount of the heparin.

[57] The term "subject" includes mammals, such as rodents, cows, pigs, dogs, cats, primates, and particularly humans.

[58] The term "AUC" as used herein, means area under the plasma concentration-time curve, as calculated by the trapezoidal rule over the complete dosing interval, e.g., 24-hour interval.

[59] The term "mean", when preceding a pharmacokinetic value (e.g., mean Peak), represents the arithmetic mean value of the pharmacokinetic value unless otherwise specified.

[60] As used herein, the term "about" means within 10% of a given value, preferably within 5%, and more preferably within 1% of a given value. Alternatively, the term "about" means that a value can fall within a scientifically acceptable error range for that type of value, which will depend on how qualitative a measurement can be given by the available tools.

[61] "Indication" means the use for which the drug is administered either to prevent or to treat a condition, and may be used interchangeably with "treat", "treated" or "treating".

[62] "Thrombus" refers to a clot, or the tendency to form a clot caused by any one of numerous events in vivo or in vitro.

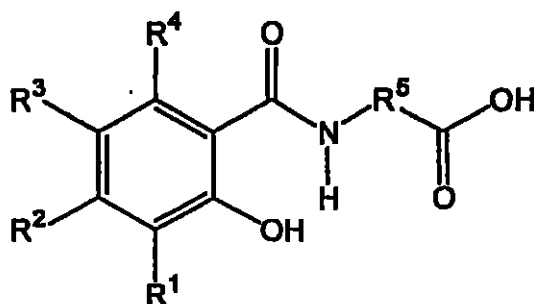
[63] "Thrombotic Event" and "Thromboembolic Complications," refer to the formation of a thrombus.

[64] "Antilipidemic Drugs" means any drug or agent that can lower all forms of serum cholesterol and/or triglycerides.

[65] "A control aPTT value" means the aPTT value in seconds used by those skilled in the art to compare a patient's serum aPTT value to an untreated value.

Delivery Agents

[66] Delivery agents which may be used in the pharmaceutical composition of the present invention include those having the formula:



wherein

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently hydrogen, -OH, -NR⁶R⁷, halogen, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R^5 is a substituted or unsubstituted C₂-C₁₆ alkylene, substituted or unsubstituted C₂-C₁₆ alkenylene, substituted or unsubstituted C₁-C₁₂ alkyl(arylene), or substituted or unsubstituted aryl(C₁-C₁₂ alkylene); and

R^6 and R^7 are independently hydrogen, oxygen, or C₁-C₄ alkyl.

[67] The term "substituted" as used herein includes, but is not limited to, substitution with any one or any combination of the following substituents: halogens, hydroxide, C₁-C₄ alkyl, and C₁-C₄ alkoxy.

[68] The terms "alkyl", "alkoxy", "alkylene", "alkenylene", "alkyl(arylene)", and "aryl(alkylene)" include, but are not limited to, linear and branched alkyl, alkoxy, alkylene, alkenylene, alkyl(arylene), and aryl(alkylene) groups, respectively.

KD 189

[69] Preferred delivery agents include, but are not limited to, SNAC, SNAD, 8-(N-2-hydroxy-5-chlorobenzoyl)aminocaprylic acid, 8-(N-2-hydroxy-4-methoxybenzoyl)-aminocaprylic acid, 4-[(4-chloro-2-hydroxybenzoyl)amino]butanoic acid, and pharmaceutically acceptable salts thereof.

[70] Other suitable delivery agents for the present invention are described in U.S. Patent Nos. 6,846,844, 6,699,467, 6,693,208, 6,693,208, 6,693,073, 6,663,898, 6,663,887, 6,646,162, 6,642,411, 6,627,228, 6,623,731, 6,610,329, 6,558,706, 6,525,020, 6,461,643, 6,461,545, 6,440,929, 6,428,780, 6,413,550, 6,399,798, 6,395,774, 6,391,303, 6,384,278, 6,375,983, 6,358,504, 6,346,242, 6,344,213, 6,331,318, 6,313,088, 6,245,359, 6,242,495, 6,221,367, 6,180,140, 5,541,155, 5,693,338, 5,976,569, 5,643,957, 5,955,503, 6,100,298, 5,650,386, 5,866,536, 5,965,121, 5,989,539, 6,001,347, 6,071,510, and 5,820,881. Delivery agents of the present invention are also described in U.S. Patent Application Publication Nos. 20050009748, 20040110839, 20040106825, 20040068013, 20040062773, 20040022856, 20030235612, 20030232085, 20030225300, 20030198658, 20030133953, 20030078302, 20030072740, 20030045579, 20030012817, 20030008900, 20020155993, 20020127202, 20020120009, 20020119910, 20020102286, 20020065255, 20020052422, 20020040061, 20020028250, 20020013497, 20020001591, 20010039258, and 20010003001. Delivery agents of the present invention are also described in International Publication Nos. WO 2005/020925, WO 2004/104018, WO 2004/080401, WO 2004/062587, WO 2003/057650, WO 2003/057170, WO 2003/045331, WO 2003/045306, WO 2003/026582, WO 2002/100338, WO 2002/070438, WO 2002/069937, WO 02/20466, WO 02/19969, WO 02/16309, WO 02/15959, WO 02/02509, WO 01/92206, WO 01/70219, WO 01/51454, WO 01/44199, WO 01/34114, WO 01/32596, WO 01/32130, WO 00/07979, WO 00/59863, WO 00/50386, WO 00/47188, WO 00/40203, and WO

14/ 90

96/30036. Each of the above listed U.S. patents and U.S. and International published applications are herein incorporated by reference. These delivery agents may be prepared by methods known in the art, such as those described in the aforementioned patents and published patent applications. For example, SNAC may be prepared by methods known in the art, such as those described in U.S. Patent Nos. 5,650,386 and 5,866,536, and U.S. Patent Application Publication No. 2002/0065255.

[71] The delivery agent may be purified by recrystallization or by fractionation on one or more solid chromatographic supports, alone or linked in tandem. Suitable recrystallization solvent systems include, but are not limited to, acetonitrile, methanol, and tetrahydrofuran. Fractionation may be performed (i) on a suitable chromatographic support such as alumina, using methanol/n-propanol mixtures as the mobile phase, (ii) by reverse phase chromatography using trifluoroacetic acid/acetonitrile mixtures as the mobile phase, or (iii) by ion exchange chromatography using water or an appropriate buffer as the mobile phase. When anion exchange chromatography is performed, preferably a 0-500 mM sodium chloride gradient is employed.

[72] Furthermore, the delivery agents of the present invention may be in a salt form. Non-limiting examples of pharmaceutically acceptable salts include sodium, hydrochloric acid, sulfuric acid, phosphoric acid, citric acid, acetic acid, sulfate, phosphate, chloride, bromide, iodide, acetate, propionate, hydrobromic acid, sodium hydroxide, potassium hydroxide, ammonium hydroxide, and potassium carbonate. These salts can be prepared by methods known in the art. For example, sodium salts may be prepared by dissolving the delivery agent in ethanol and adding aqueous sodium hydroxide.

42191

[73] The amount of delivery agent in the solid pharmaceutical composition is a delivery agent effective amount and can be determined for the particular heparin composition by methods known to those skilled in the art.

[74] According to one embodiment of the invention, the pharmaceutical composition includes from about 50 to about 500 mg of SNAC. According to another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 215 to about 245 mg of SNAC.

[75] The ratio of delivery agent to heparin (mg to USP heparin units) in the pharmaceutical composition generally ranges from about 1:20 to about 1:400. According to a preferred embodiment, the ratio ranges from about 1:65 to about 1:150.

[76] The weight ratio of heparin to delivery agent in the pharmaceutical composition generally ranges from about 1:1 to about 1:10. According to a preferred embodiment, the weight ratio ranges from about 1:1 or 1:2.5 to about 1:5 or about 1:7.5, or about 1:2.5 to about 1:10, or about 1:5 to about 1:10 heparin:delivery agent.

Heparin

[77] The pharmaceutical composition can include a therapeutic effective amount of heparin. Alternatively, the amount can be less than a therapeutic amount when (i) a dosage form containing a plurality of pharmaceutical compositions is used, or (ii) a plurality of the pharmaceutical compositions are intended to be administered concurrently and, in total, contain a therapeutic effective amount.

[78] The total amount of heparin to be used can be determined by methods known to those skilled in the art. However, because the compositions of the invention may

143 192

deliver heparin more efficiently than other compositions or compositions containing the heparin alone, lower amounts of heparin than those used in prior dosage unit forms or delivery systems can be administered to the subject, while still achieving the same blood levels and/or therapeutic effects.

[79] According to one embodiment of the invention, the pharmaceutical composition includes from about 10 to about 500 mg of heparin. According to another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 100 to about 115 mg of heparin. According to yet another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 2,000 to about 50,000 USP heparin units. According to yet another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 10,000 to about 20,000 USP heparin units. According to yet another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 12,000 to about 18,000 USP heparin units.

[80] A preferred type of heparin is unfractionated heparin.

Wetting Agent

[81] The wetting agent can be a liquid which solubilizes the heparin and is present within the interstices of the polymer chain of the heparin. Because such a wetting agent solubilizes the heparin, it is also a solvent in the pharmaceutical composition. According to one preferred embodiment, the pharmaceutical composition includes a sufficient amount of wetting agent to partially solubilize the delivery agent. According to another embodiment, the wetting agent and the solvent or solubilizer may be different agents, or they may be the same.

[82] Suitable wetting agents include, but are not limited to, alcohols, polyols, hydroxylated fatty acid esters (i.e., fatty acid esters having one or more hydroxy groups), and

193

non-hydroxylated fatty acid esters (i.e., fatty acid esters that do not have hydroxy groups). Non-limiting examples of suitable solvents include ethanol, ethylene glycol, propylene glycol, glycerol, pentaerythritol, sorbitol, mannitol, transcitol, dimethyl isosorbide, polypropylene glycol, polyvinylalcohol, hydroxypropyl methylcellulose and other cellulose derivatives, cyclodextrins and cyclodextrin derivatives, PEG-40 hydrogenated castor oil (available as Cremophor® RH 40 from BASF Ag of Ludwigshafen, Germany), medium chain (C₈-C₁₀ fatty acids) triglycerides (available as Labrafac® CC from Gattefossé Corporation of Paramus, NJ), oleoyl macrogol-6 glycerides (Labrafil® M 1944 CS available from Gattefossé Corporation), linoleoyl macrogol-6 glycerides (Labrafil® M 2125 CS available from Gattefossé Corporation), propylene glycol monolaurate (Lauroglycol® 90 available from Gattefossé Corporation), caprylic/capric glycerides (Imwitor® 742 available from Sasol Germany GmbH of Witten, Germany), glyceryl cocoate (Imwitor® 928 available from Sasol Germany GmbH), glyceryl caprylate (Imwitor® 988 available from Sasol Germany GmbH), propylene glycol dicaprylate/dicaprate (Miglyol® 840 from Condea Vista Co. of Cranford, NJ), glyceryl ricinoleate (Softigen® 701 available from Sasol Germany GmbH), PEG-6 caprylic/capric glycerides (Softigen® 767 available from Sasol Germany GmbH), bis-diglycerylpolyacyladipate (Softigen® 645 available from Sasol Germany GmbH), PEG-25 trioleate (Tagat® TO available from Goldschmidt Chemical Corp, Hopewell, Va.), polysorbate 80 (Tween 80), ethers of polyethylene glycols having an average molecular weight of about 200 to about 6000 (such as tetrahydrofurfuryl alcohol PEG ether (glycofurol (BASF of Ludwigshafen, Germany, under the trademark Tetraglycol™)) or methoxy PEG (Union Carbide of Midland, Michigan)), amides and other nitrogen-containing compounds (such as 2-pyrrolidone, 2-piperidone, Σ -caprolactam, N-alkylpyrrolidone, N-hydroxyalkyl-pyrrolidone, N-alkylpiperidone, N-alkylcaprolactam,

194

dimethylacetamide and polyvinyl-pyrrolidone), esters (such as ethyl propionate, tributylcitrate, acetyl triethylcitrate, acetyl tributyl citrate, triethylcitrate, ethyl oleate, ethyl caprylate, ethyl butyrate, triacetin, propylene glycol monoacetate, propylene glycol diacetate, Σ -caprolactone and isomers thereof, Δ -valerolactone and isomers thereof, and β -butyrolactone and isomers thereof), other solubilizers known in the art (such as dimethyl acetamide, dimethyl isosorbide, N-methyl pyrrolidones, monooctanoic, and diethylene glycol monoethyl ether), and mixtures thereof. Other suitable wetting agents are referred to as solubilizers in U.S. Patent No. 6,458,383, which is hereby incorporated by reference.

[83] Preferred wetting agents include, but are not limited to, polyethylene glycol having a molecular weight less than about 800 daltons (e.g., polyethylene glycol-300), propylene glycol monocaprylate (such as Capmul[®] PG8 (fatty acid distribution by GLC: <1.0% C₆, >98.0% C₈, <2.0% C₁₀, and <1.0% C₁₂ and higher) from Abitec Corporation of Columbus, Ohio; and Capryol 90 (containing 90% monoesters) from Gattefosse Corp., Paramus, NJ), and mixtures thereof. When capsules which dissolve upon contact with water are used, the pharmaceutical composition within the capsule preferably is substantially free of water (e.g., includes less than about 8, about 5, or about 1% by weight of water (based on 100% total weight of pharmaceutical composition)) or is free of water.

[84] According to one embodiment, the pharmaceutical composition includes polyethylene glycol-300.

[85] According to another embodiment, the pharmaceutical composition includes a mixture of polyethylene glycol-300 and propylene glycol monocaprylate.

[86] In yet another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 100 to about 500 mg polyethylene glycol-300, and about 20 to about 250 mg of propylene

H/P 125

glycol monocaprylate. In yet another embodiment, the pharmaceutical composition includes from about 210 to about 240 mg polyethylene glycol-300 and from about 90 to about 110 mg propylene glycol monocaprylate.

[87] Generally, the ratio of wetting agent to heparin (mg to USP heparin units) in the pharmaceutical composition ranges from about 1:10 to about 1:100. According to a preferred embodiment, the ratio ranges from about 1:25 to about 1:60.

[88] The weight ratio of heparin to delivery agent in the pharmaceutical composition generally ranges from about 1:1 to about 1:10. According to a preferred embodiment, the weight ratio ranges from about 1:1 or 1:2.5 to about 1:5 or about 1:2.5 to about 1:10.

[89] The aforementioned wetting agents may be used in combination with an ancillary wetting agent, such as water, glyceryl caprylate/caprate (available as Capmul[®] MCM from Abitec Corporation of Columbus, Ohio), polysorbate 20, lauroyl macrogol-32 glyceride (Gelucire[®] 44/14 available from Gattefosse Corp., Paramus, NJ), stearoyl macrogol-32 glyceride (Gelucire[®] 50/13 available from Gattefosse Corp.), caprylic/capric triglyceride (available as Akomed E and Akomed R from Karlshamns AB of Karlshamn, Sweden; as Captex[®] 355 from Abitec Corporation of Columbus, Ohio; as Miglyol[®] 810 and 812 from Condea Vista Co. of Cranford, NJ), and mixtures thereof.

Additional Active Ingredients and Additives

Additional Active Agents

[90] Suitable additional active agents include, but are not limited to, warfarin sodium. Other suitable active ingredients include, but are not limited to, acetylsalicylic acid

147 196

(ASA or aspirin), or enteric coated ASA, ticlodipine, clopidogrel, pentoxifyline, cilostazol, dipyridamole, ER- dipyridamole, abciximab, cilostazol, eptifibatide, or or tirofiban, either individually or in combination. Other suitable active agents include, but are not limited to thrombolytic agents, such as alteplase, reteplase, streptokinase, tenecteplase and urokinase, either alone or in combination. Other suitable active agents include, but are not limited to antilipidemic drugs, including but not limited to the statins such as lovastatin, atorvastatin, and , pravastatin, either individually or in combination. Other biologically active agents and chemically active agents, including, but not limited to, pharmacological agents and therapeutic agents can be added to solid dosage forms of the present invention.

[91] Suitable biologically and chemically active agents include, but are not limited to, proteins; polypeptides; peptides; hormones; polysaccharides, muco-polysaccharides and particularly mixtures of muco-polysaccharides; carbohydrates; lipids; small polar organic molecules (i.e. polar organic molecules having a molecular weight of 500 daltons or less); other organic compounds; and particularly compounds which by themselves do not pass (or which pass only a fraction of the administered dose) through the gastrointestinal mucosa and/or are susceptible to chemical cleavage by acids and enzymes in the gastrointestinal tract; or any combination thereof.

[92] Further examples of suitable biologically active agents include, but are not limited to, the following, including synthetic, natural or recombinant sources thereof: growth hormones, including human growth hormones (hGH), recombinant human growth hormones (rhGH); bovine growth (hGH), bovine growth hormones, and porcine growth hormones; growth hormone-releasing hormones; growth hormone releasing factor (e.g., GRF analog g); interferons, including α , β and γ ; interleukin-1; interleukin-2; insulin, including porcine, bovine, human, and

human recombinant, optionally having counter ions including zinc, sodium, calcium and ammonium; insulin-like growth factor, including IGF-1; heparin, including unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin and ultra low molecular weight heparin; calcitonin, including salmon, eel, porcine and human; erythropoietin; atrial natriuretic factor; antigens; monoclonal antibodies; somatostatin; protease inhibitors; adrenocorticotropin, gonadotropin releasing hormone; oxytocin; leutinizing-hormone-releasing-hormone; follicle stimulating hormone; glucocerebrosidase; thrombopoietin; filgrastim; prostaglandins; cyclosporin; vasopressin; cromolyn sodium (sodium or disodium chromoglycate); vancomycin; desferrioxamine (DFO); bisphosphonates, including alendronate, tiludronate, etidronate, clodronate, pamidronate, olpadronate, and incadronate; parathyroid hormone (PTH), including its fragments; anti-migraine agents such as BIBN-4096BS and other calcitonin gene-related proteins antagonists; antimicrobials, including antibiotics (include gram-positive acting, bacteriocidal, lipopeptidal and cyclic peptidal antibiotics, including daptomycin), anti-bacterials and anti-fungal agents; vitamins; analogs, fragments, mimetics or polyethylene glycol (PEG)-modified derivatives of these compounds; or any combination thereof.

[93] Further examples include, but are not limited to, the following, including synthetic, natural or recombinant sources thereof:

Amylin and Amylin Agonists;
Adrenocorticotropin;
Antigens;
Antimicrobials, including Antibiotics, Anti-Bacterials and Anti-Fungal Agents; non-limiting examples of Antibiotics include Gram-Positive Acting, Bacteriocidal, Lipopeptidal and Cyclic Peptidal Antibiotics, such as Daptomycin And Analogs thereof;

198

Anti-Migraine Agents such as . BIBM-4096BS And Other Calcitonin Gene-Related Proteins Antagonists, Sumatriptan Succinate;
Antivirals including Acyclovir, Valacyclovir;
Atrial Naturetic Factor;
Bisphosphonates, including . Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Incadronate, Minodronate, Neridronate, Olpadronate, Pamidronate, Risedronate, Tiludronate, Zoledronate, EB1053, and YH529;
Calcitonin, including Salmon, Eel, Porcine And Human;
Cholecystokinin (CCK) And CCK Agonists Including CCK-8;
Cromolyn Sodium (Sodium Or Disodium Chromoglycate);
Cyclosporine;
Desferrioxamine (DFO);
Erythropoietin;
Exedin and Exedin Agonists, including Exendin-3, Exendin-4;
Filgrastim
Follicle Stimulating Hormone (recombinant and natural);
Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Glucagon, and Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2);
Glucocerebrosidase;
Gonadotropin Releasing Hormone;
Growth Hormone Releasing Factor;
Growth Hormone Releasing Hormones;

Anti-Migraine Agents such as . BIBM-4096BS And Other Calcitonin Gene-Related Proteins Antagonists, Sumatriptan Succinate;
Antivirals including Acyclovir, Valacyclovir;
Atrial Natriuretic Factor;
Bisphosphonates, including Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate, Incadronate, Minodronate, Neridronate, Olpadronate, Pamidronate, Risedronate, Tiludronate, Zoledronate, EB1053, and YH529;
Calcitonin; including Salmon, Bel, Porcine And Human;
Cholecystokinin (CCK) And CCK Agonists Including CCK-8;
Cromolyn Sodium (Sodium Or Disodium Chromoglycate);
Cyclosporine;
Desferrioxamine (DFO);
Erythropoietin;
Exedin and Exedin Agonists, including Exendin-3, Exendin-4;
Filgrastim
Follicle Stimulating Hormone (recombinant and natural);
Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Glucagon, and Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2);
Glucocerebrosidase;
Gonadotropin Releasing Hormone;
Growth Hormone Releasing Factor;
Growth Hormone Releasing Hormones;
Growth Hormones, including Human Growth Hormones (hGH), Recombinant Human Growth Hormones (rhGH), Bovine Growth Hormones, And Porcine Growth Hormones;
Heparinoids, Dermatanes, Chondroitins, Low Molecular Weight Heparin, Very Low Molecular Weight Heparin Ultra Low Molecular Weight Heparin and synthetic heparins including Fondaparinux;
Immune Globulins and Immunoglobulins
Insulin, including Porcine, Bovine, Human, And Human Recombinant, Optionally Having Counter Ions Including Zinc, Sodium, Calcium And Ammonium;
Insulin-Like Growth Factor, including IGF-1;

Interferons, Including α (e.g., Interferon Alfacon-1 (Available As Infergen [®] From Intermune, Inc. of Brisbane, Ca)), α , β , Ω and γ ;
Interleukin-1; Interleukin-2; Interleukin-11; Interleukin-21;
Leutinizing Hormone and Leutinizing Hormone Releasing Hormone;
Leptin (OB Protein);
Monoclonal Antibodies including Retuxin, TNF- α soluble receptors;
Oxytocin;
Parathyroid Hormone (PTH), including its fragments, including PTH 1-34 and PTH 1-38;
Peptide YY (PYY) including PYY Agonists and PYY fragment 3-36;
Prostaglandins;
Protease Inhibitors;
Somatostatin;
Thrombopoietin;
Vancomycin;
Vasopressin;
Vitamins;
Vaccines including those against anthrax, Y. Pestis, Influenza, or Herpes;

including secretagogues, analogs, fragments, mimetics or polyethylene glycol (PEG)-modified derivatives of these compounds; or any combination thereof.

[94] The pharmaceutical composition can include a therapeutic effective amount of any of the additional active agent(s). Alternatively, the amount can be less than a therapeutic amount when (i) a dosage form containing a plurality of pharmaceutical compositions is used, or (ii) a plurality of the pharmaceutical compositions are intended to be administered concurrently and, in total, contain a therapeutic effective amount.

[95] The total amount of active agent to be used can be determined by methods known to those skilled in the art. However, because the compositions of the invention may

202 201

deliver active agents more efficiently than other compositions or compositions containing the active agent alone, lower amounts of the active than those used in prior dosage unit forms or delivery systems can be administered to the subject, while still achieving the same blood levels and/or therapeutic effects.

Additives

[96] The solid pharmaceutical composition and unit dosage form of the present invention may include other active agents and pharmaceutically acceptable additives, such as excipients, carriers, diluents, stabilizers, plasticizers, binders, glidants, disintegrants, bulking agents, lubricants, plasticizers, colorants, film formers, flavoring agents, taste-masking agents, sugars, sweeteners, preservatives, dosing vehicles, surfactants, and any combination of any of the foregoing. Preferably, these additives are pharmaceutically acceptable additives, such as those described in Remington's, The Science and Practice of Pharmacy, (Gennaro, A.R., ed., 20th edition, 2003, Mack Pub. Co.), which is herein incorporated by reference.

[97] In one embodiment of the present invention, the pharmaceutical composition or solid unit dosage unit form is substantially free or completely free of carbomer. According to another embodiment, the pharmaceutical composition or solid dosage form is substantially free or completely free of Carbopol® and/or the carbomer Carbopol® 934P.

[98] Suitable binders include, but are not limited to, starch, gelatin, sugars (such as sucrose, molasses and lactose), dibasic calcium phosphate dihydrate, natural and synthetic gums (such as acacia, sodium alginate, carboxymethyl cellulose, methyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polyethylene glycol, ethylcellulose, and waxes.

[99] Suitable glidants include, but are not limited to, talc and silicon dioxide (silica) (e.g. fumed silica and colloidal silicon dioxide).

[100] Suitable disintegrants include, but are not limited to, starches, sodium starch glycolate, croscarmellose sodium, crospovidone, clays, celluloses (such as purified cellulose, methylcellulose, and sodium carboxymethyl cellulose), alginates, pregelatinized corn starches, and gums (such as agar, guar, locust bean, karaya, pectin and tragacanth gums). A preferred disintegrant is sodium starch glycolate.

[101] Suitable bulking agents include, but are not limited to, starches (such as rice starch), microcrystalline cellulose, lactose (e.g., lactose monohydrate), sucrose, dextrose, mannitol, calcium sulfate, dicalcium sulfate, and tricalcium sulfate.

[102] Suitable lubricants include, but are not limited to, stearic acid, stearates (such as calcium stearate and magnesium stearate), talc, boric acid, sodium benzoate, sodium acetate, sodium fumarate, sodium chloride, polyethylene glycol, hydrogenated cottonseed, and castor oils.

[103] Suitable surfactants include, but are not limited to, sodium lauryl sulfate, hydroxylated soy lecithin, polysorbates, and block copolymers of propylene oxide and ethylene oxide.

[104] Hydrophilic non-ionic surfactants and lipophilic surfactants as described in U.S. Patent No. 6,458,383, which is hereby incorporated by reference, can be included in the pharmaceutical composition and dosage form. Suitable hydrophilic non-ionic surfactants include, but are not limited to, alkylglucosides; alkylmaltosides; alkylthioglucosides; lauryl macrogolglycerides; polyoxyalkylene alkyl ethers such as polyethylene glycol alkyl ethers; polyoxyalkylene alkylphenols such as polyethylene glycol alkyl phenols; polyoxyalkylene alkyl

phenol fatty acid esters such as polyethylene glycol fatty acids monoesters and polyethylene glycol fatty acids diesters; polyethylene glycol glycerol fatty acid esters; polyglycerol fatty acid esters; polyoxyalkylene sorbitan fatty acid esters such as polyethylene glycol sorbitan fatty acid esters; hydrophilic transesterification products of a polyol with at least one member of the group consisting of glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, fatty acids, and sterols; polyoxyethylene sterols, derivatives, and analogues thereof; polyoxyethylated vitamins and derivatives thereof; polyoxyethylene-polyoxypropylene block copolymers; and mixtures thereof.

[105] More specifically, hydrophilic surfactants that may be used in the present invention include, but are not limited to, PEG-10 laurate, PEG-12 laurate, PEG-20 laurate, PEG-32 laurate, PEG-32 dilaurate, PEG-12 oleate, PEG-15 oleate, PEG-20 oleate, PEG-20 dioleate, PEG-32 oleate, PEG-200 oleate, PEG-400 oleate, PEG-15 stearate, PEG-32 distearate, PEG-40 stearate, PEG-100 stearate, PEG-20 dilaurate, PEG-25 glyceryl trioleate, PEG-32 dioleate, PEG-20 glyceryl laurate, PEG-30 glyceryl laurate, PEG-20 glyceryl stearate, PEG-20 glyceryl oleate, PEG-30 glyceryl oleate, PEG-30 glyceryl laurate, PEG-40 glyceryl laurate, PEG-40 palm kernel oil, PEG-50 hydrogenated castor oil, PEG-40 castor oil, PEG-35 castor oil, PEG-60 castor oil, PEG-40 hydrogenated castor oil, PEG-60 hydrogenated castor oil, PEG-60 corn oil, PEG-6 caprate/caprylate glycerides, PEG-8 caprate/caprylate glycerides, polyglyceryl-10 laurate, PEG-30 cholesterol, PEG-25 phyto sterol, PEG-30 soya sterol, PEG-20 trioleate, PEG-40 sorbitan oleate, PEG-80 sorbitan laurate, polysorbate 20, polysorbate 80, POE-9 lauryl ether, POE-23 lauryl ether, POE-10 oleyl ether, POE-20 oleyl ether, POE-20 stearyl ether, tocopheryl PEG-100 succinate, PEG-24 cholesterol, polyglyceryl-10 oleate, Tween 40, Tween 60, sucrose monostearate, sucrose monolaurate, sucrose monopalmitate, PEG 10-100 nonyl phenol series, PEG 15-100 octyl phenol series, and poloxamers.

204

[106] Lipophilic surfactants include, but are not limited to, fatty alcohols; glycerol fatty acid esters; acetylated glycerol fatty acid esters; lower alcohol fatty acids esters; propylene glycol fatty acid esters; sorbitan fatty acid esters; polyethylene glycol sorbitan fatty acid esters; sterols and sterol derivatives; polyoxyethylated sterols and sterol derivatives; polyethylene glycol alkyl ethers; sugar esters; sugar ethers; lactic acid derivatives of mono- and di-glycerides; hydrophobic transesterification products of a polyol with at least one member of the group consisting of glycerides, vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, fatty acids and sterols; oil-soluble vitamins/vitamin derivatives; and mixtures thereof. For example, the lipophilic surfactant can be one or more glycerol fatty acid esters, propylene glycol fatty acid esters, or a mixture thereof, or one or more hydrophobic transesterification products of a polyol with at least one member of the group consisting of vegetable oils, hydrogenated vegetable oils, and triglycerides.

[107] Among the lipophilic transesterification products, transesterification products of a polyol such as ethylene glycol, glycerol, propylene glycol, and sorbitol can be used. As is known in the art, a large number of surfactants of different degrees of hydrophobicity or hydrophilicity can be prepared by reaction of alcohols or polyalcohols with a variety of natural and/or hydrogenated oils. Most commonly, the oils used are castor oil or hydrogenated castor oil, or an edible vegetable oil such as corn oil, olive oil, peanut oil, palm kernel oil, apricot kernel oil, or almond oil. Alcohols include glycerol, propylene glycol, ethylene glycol, polyethylene glycol, maltol, sorbitol, and pentaerythritol. Among these alcohol-oil transesterified surfactants, hydrophobic surfactants include PEG-5 hydrogenated castor oil, PEG-7 hydrogenated castor oil, PEG-9 hydrogenated castor oil, PEG-6 corn oil (Labrafil® M 2125 CS available from Gattefossé Corporation of Paramus, NJ), PEG-6 almond oil (Labrafil® M 1966

CS), PEG-6 apricot kernel oil (Labrafil® M 1944 CS), PEG-6 olive oil (Labrafil® M 1980 CS), PEG-6 peanut oil (Labrafil® M 1969 CS), PEG-6 hydrogenated palm kernel oil (Labrafil® M 2130 BS), PEG-6 palm kernel oil (Labrafil® M 2130 CS), PEG-6 triolein (Labrafil® M 2735 CS), PEG-8 corn oil (Labrafil® M WL-2609 BS), PEG-20 corn glycerides (Crovol M40), and PEG-20 almond glycerides (Crovol A40).

[108] The pharmaceutical compositions and dosage forms may also include one or more enzyme inhibitors. Such enzyme inhibitors include, but are not limited to, compounds such as actinonin or epiactinonin and derivatives thereof. Other enzyme inhibitors include, but are not limited to, aprotinin (Trasylol) and Bowman-Birk inhibitor.

Dosage Forms

[109] The solid pharmaceutical composition of the present invention, which includes wetted heparin and a delivery agent, can be formulated as a solid unit dosage form. The dosage form can be, for example, a tablet, a sachet, or a capsule, such as a hard or soft gelatin capsule. The dosage form can provide immediate, sustained, or controlled release of the delivery agent, heparin, and optionally, additional active agents.

[110] The solid pharmaceutical composition and solid unit dosage form of the present invention can be prepared as follows. A delivery agent in solid form is processed (such as by milling through a 35-mesh screen) to provide a powder having a relatively small and preferably uniform particle size. The delivery agent is then blended with heparin, and optionally a filler and/or wetting agent with, for example, a V-blender or similar device, to provide a powder blend.

207 206

[111] Separately, a wetting agent mixture is prepared by mixing a wetting agent, heparin and a delivery agent. The mixture may also, for example, include water. The formulation of the wetting mixture is selected so as to wet the heparin when mixed with the aforementioned powder blend. According to one preferred embodiment, the wetting agent mixture is also formulated so as to partially solubilize the delivery agent when mixed with the powder blend.

[112] The powder blend is added to the wetting agent mixture in small increments under continuous mixing. Mixing is continued for a sufficient time (e.g., 15 minutes) after all of the powder blend has been added to obtain a uniform composition. The resulting composition is typically a semi-solid, gel, or liquid.

[113] The composition may then be formulated into a dosage form, such as a capsule, by methods known in the art. According to one preferred embodiment, the resulting composition is packed into a soft gelatin capsule or hard gelatin capsule (e.g., Size 0 Licap Capsugel Hard Gelatin capsules). Other suitable methods are described in U.S. Patent Nos. 6,605,298, 6,458,383, 6,261,601, 5,714,477, and 3,510,561; U.S. Patent Application Publication Nos. 2003/0077303 and 2001/0024658; and International Publication No. WO 88/10117, all of which are incorporated by reference.

Uses

[114] The present invention provides a method for administering or facilitating the delivery of heparin to an animal by administering to a subject the solid pharmaceutical composition of the present invention. The subject is preferably a human. The person is

207

preferably a human in need thereof, or a human who would benefit from the administration of heparin.

[115] Another embodiment is a method of treating or preventing thrombosis in a subject in need thereof by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention to the subject. Any type of thrombosis can be treated or prevented with the pharmaceutical composition including, but not limited to, deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE).

[116] Another embodiment is a method of treating or preventing ischemic complications in unstable angina and/or non-Q-wave myocardial infarction in a subject in need thereof by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention to the subject.

[117] Another embodiment is a method of treating or preventing deep vein thrombosis (DVT) in a subject following hip or knee replacement surgery by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention to the subject. Yet, another embodiment is a method of treating or preventing DVT following abdominal surgery in patients at risk for thromboembolic complications by orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention to the subject. Abdominal surgery patients at risk include, but are not limited to, those who are over 40 years of age, obese, undergoing surgery under general anesthesia lasting longer than 30 minutes or who have additional risk factors such as malignancy or a history of DVT or pulmonary embolism.

[118] Another embodiment is a method of treating or preventing DVT in a subject with severely restricted mobility by orally administering an anti-thrombosis effective

204 208

amount of the solid pharmaceutical composition of the present invention to the subject. Further embodiments include, but are not limited to the treatment of cardiac valve replacements, both mechanical and cadaver; treatment of endocarditis; prophylaxis in patients undergoing neurological procedures, such as, but not limited to, resection of malignant brain tumors; prophylaxis in patients with acute spinal cord injury; medical conditions associated with thromboembolism, such as but not limited to, those with ischemic stroke or restricted mobility, cancer, myocardial infarction, cancer, congestive heart failure, or severe pulmonary disease; for secondary prophylaxis of venous thromboembolism during pregnancy, or for primary prophylaxis in pregnant women with inherited causes of thrombophilia (e.g. deficiencies in thrombin III, protein C, protein S, Factor V, Leiden mutation, prothrombin polymorphism, hyperhomocysteinemia); for embolisms associated with atrial fibrillation or those with concurrent prosthetic valves and atrial fibrillation; for cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter; for disseminated intravascular coagulation; to reduce the risk of complications in patents undergoing percutaneous coronary intervention, percutaneous transluminal coronary angioplasty, arthroectomy, coronary or other vessel stent implantation, ischemic cerebrovascular accident, hemodialysis, peripheral vascular interventions, acute myocardial infarction; unstable angina and non-ST-Segment Elevation Myocardial infarction; cerebral thromboembolism; complications of pregnancy, including but not limited to pregnancy loss in women with a history of antiphospholipid antibodies/ antiphospholipid syndrome with or without fetal loss, fetal death or fetal miscarriage. Other uses of heparin may be found in *Drug Information*, American Society of Health System Pharmacists, 2005, which is incorporated herein by reference.

[119] According to one embodiment, from about 50,000 to about 90,000 units of heparin (in compositions or dosage forms of the present invention) are administered one to five

times daily (e.g., three times daily) to treat thrombosis. According to one preferred embodiment, each composition includes from about 250 mg to about 2.3 g of SNAC.

[120] Yet another embodiment of the present invention is a method for the treatment or prevention of a disease or for achieving a desired physiological effect, such as those listed in the table below, in an animal by administering the pharmaceutical composition of the present invention. The pharmaceutical composition includes the appropriate active agent listed below. Specific indications for active agents can be found in the Physicians' Desk Reference (58th Ed., 2004, Medical Economics Company, Inc., Montvale, NJ), which is herein incorporated by reference. The active agents in the table below include their analogs, fragments, mimetics, and polyethylene glycol-modified derivatives.

Active Agent	Non-Limiting Examples of Disease And Physiological Effect
Amylin and Amylin Agonists;	Obesity
Adrenocorticotropin;	High Cholesterol (To Lower Cholesterol)
Antigens;	Infection
Antimicrobials, including Antibiotics, Anti-Bacterials and Anti-Fungal Agents; non-limiting examples of Antibiotics include Gram-Positive Acting, Bacteriocidal, Lipopeptidal and Cyclic Peptidal Antibiotics, such as Daptomycin And Analogs thereof;	Infection Including Gram-Positive Bacterial Infection
Anti-Migraine Agents such as BIBM-4096BS And Other Calcitonin Gene-Related Proteins Antagonists, Sumatriptan Succinate;	Migraines
Antivirals including Acyclovir, Valacyclovir;	Viral Infections
Atrial Natriuretic Factor;	Vasodilation
Bisphosphonates, including Alendronate, Clodronate, Etidronate, Ibandronate,	Cancer, Atherosclerosis, Osteoporosis And Paget's Disease; Inhibits Osteoclasts

Incadronate, Minodronate, Neridronate, Olpadronate, Pamidronate, Risedronate, Tiludronate, Zoledronate, EB1053, and YH529;	
Calcitonin, including Salmon, Eel, Porcine And Human;	Osteoporosis; Diseases Of The Bone
Cholecystokinin (CCK) And CCK Agonists Including CCK-8;	Obesity
Cromolyn Sodium (Sodium Or Disodium Chromoglycate);	Asthma; Allergies
Cyclosporine;	Transplant Rejection
Desferrioxamine (DFO);	Iron Overload
Erythropoietin;	Anemia
Exedin and Exedin Agonists, including Exendin-3, Exendin-4;	Diabetes; Obesity
Filgrastim	Reduce Infection In Chemotherapy Patients
Follicle Stimulating Hormone (recombinant and natural);	Regulate Reproductive Function
Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1), Glucagon, and Glucagon-Like Peptide 2 (GLP-2);	Diabetes; Obesity
Glucocerebrosidase;	Gaucher Disease (To Metabolize Lipoprotein)
Gonadotropin Releasing Hormone;	Ovulatory Dysfunction (To Stimulate Ovulation)
Growth Hormone Releasing Factor;	Growth Disorders
Growth Hormone Releasing Hormones;	Growth Disorders
Growth Hormones, Including Human Growth Hormones (hGH), Recombinant Human Growth Hormones (rhGH), Bovine Growth Hormones, And Porcine Growth Hormones;	Growth Disorders
Heparin, Including Unfractionated Heparin, Heparinoids, Dermatan, Chondroitins, Low Molecular Weight Heparin, Very Low Molecular Weight	Thrombosis; Prevention Of Blood Coagulation

Heparin Ultra Low Molecular Weight Heparin and synthetic heparins including Fondiparinux;	
Immunoglobulin	Infectious disease, and blood dysplasias,
Insulin, Including Porcine, Bovine, Human, And Human Recombinant, Optionally Having Counter Ions Including Zinc, Sodium, Calcium And Ammonium;	Diabetes; Insulin Resistance Syndrome
Insulin-Like Growth Factor, Including IGF-1;	Diabetes
Interferons, Including α (E.G., Interferon Alfacon-1 (Available As Infergen [®] From Intermune, Inc. Of Brisbane, Ca)), α , β , ω and γ ;	Viral Infection, Including Chronic Cancer And Multiple Sclerosis
Interleukin-1; Interleukin-2; Interleukin- 11; Interleukin-21;	Viral Infection; Cancer
Leutinizing Hormone and Leutinizing Hormone Releasing Hormone;	Regulate Reproductive Function
Leptin (OB Protein);	Obesity
Monoclonal Antibodies including Retuxin, TNF- α soluble receptors;	To Prevent Graft Rejection; Cancer
Oxytocin;	Labor Dysfunction (To Stimulate Contractions)
Parathyroid Hormone (PTH), Including Its Fragments, including PTH 1-34 and PTH 1-38;	Osteoporosis; Diseases Of The Bone
Peptide YY (PYY) Including PYY Agonists, Fragment 3-36;	Obesity; Diabetes; Eating Disorders; Insulin Resistance Syndrome
Prostaglandins;	Hypertension
Protease Inhibitors;	AIDS
Somatostatin;	Bleeding Ulcer; Erosive Gastritis
Thrombopoietin;	Thrombocytopenia
Vancomycin;	Infection And Prophylaxis

Vasopressin;	Bed-Wetting; Antidiuretic
Vitamins;	Vitamin Deficiencies
Vaccines Including Those Against Anthrax Or Y. Pestis; Influenza, and Herpes;	Prevent And Minimize Disease

[121] The following examples illustrate the present invention without limitation.

All percentages are by weight unless otherwise specified.

Example 1

Preparation of Heparin/SNAC Capsules

[122] The SNAC/heparin formulation in Table 1 below was prepared as follows.

Table 1

Component	Target Amount (mg/capsule)	Acceptable Range (mg/capsule)
SNAC	229.59	218.0 – 241.1
Heparin sodium, USP	107.14 (15,000 USP Heparin Units)	101.14 – 112.5
Polyethylene Glycol (PEG) 300	226.13	214.8 – 237.4
Sodium Lauryl Sulphate	6.70	6.4 – 7.0
Propylene glycol monocaprylate (Capmul® PG8)	100.44	95.4 – 105.5
Total weight	670.0	635.7 – 703.5

213

[123] Propylene glycol monocaprylate is available as Capmul® PG8 from Abitec Corporation of Columbus, Ohio.

[124] SNAC was milled using a Quadro Comil™ milling machine available from Quadro Engineering Inc. of Waterloo, Ontario, equipped with a 35-mesh screen equivalent. The milled SNAC and heparin sodium, USP were passed through a 35 mesh screen. Sodium lauryl sulphate was added, and the mixture was blended using a 4-quart V-blender shell for 15 minutes. Polyethylene glycol 300 and propylene glycol monocaprylate were separately mixed in a stainless Kitchen Aid™ mixer for 15 minutes. The SNAC/heparin sodium USP/sodium lauryl sulphate blend was added in small increments to the PEG 300/propylene glycol monocaprylate mixture, and mixing was continued. Mixing was continued for 15 minutes after all of the milled SNAC/heparin sodium USP/sodium lauryl sulphate blend was added.

[125] Size 0 Licap Capsugel hard gelatin capsules (available from Capsugel of Morris Plains, NJ) were manually filled with the resulting formulation.

Comparative Example 1

[126] 200 ($\pm$ 3) mg of microcrystalline cellulose were filled into size 0 Capsugel hard gelatin capsules and used as a placebo.

Comparative Example 2

Lyophilized Tinzaparin Tablets

[127] Tablets having the formulation shown in Table 2 were prepared as follows.

214
2/2

[128] SNAC was milled using a Quadro Comill equipped with a 35 mesh screen. Tinzaparin was lyophilized using a VirTis Lyophilizer (available from VirTis of Gardiner, NY) as follows. The tinzaparin was dissolved in purified water to produce a solution with a concentration of about 100 mg/mL. The lyophilizer shelves were pre-cooled to -40° C. The tinzaparin solution was then transferred to 3 trays, each tray having about 1.6 kg of solution. The trays were transferred to the lyophilizer and lyophilized to obtain a dry powder. The dry powder was then assayed for tinzaparin content and used for tablet manufacture.

[129] The tablets were manufactured as follows. The required amounts of lyophilized tinzaparin sodium, USP, SNAC, dibasic calcium phosphate dehydrate, USP and sodium lauryl sulphate were weighed out and charged into a 16 Quart V-blender shell. The materials were blended for 15 minutes. The resulting blend was divided into 3 sublots for granulation. Each sublot was transferred into a 5L bowl of a Key Instruments KG5 high shear granulator (Key Instruments, Inc, of Englishtown, NJ) and granulated with water as the granulation fluid. After all three sublots were granulated, the wet granulations were transferred to trays and dried in a vacuum oven at 50° C at ≤ 5.0 Hg (vacuum) until the moisture content was less than 15%. The dried granules were milled using a mill equipped with a 35 mesh screen. The milled granulation was assayed for SNAC and tinzaparin content. Based on the tinzaparin assay of the granulation, calculations for extragranular excipients were made.

[130] The extragranular excipients, dibasic calcium phosphate dehydrate, fumed silica and magnesium stearate, were sieved through a 35 mesh screen and the required amounts weighed out. The milled and dried SNAC/tinzaparin granulation was transferred to an 8 Quart V-blender shell together with the dibasic calcium phosphate dehydrate and fumed silica and blended for 15 minutes. After blend uniformity testing, magnesium stearate was added and

215

Handwritten signature and initials.

blended for 3 minutes. The resulting blend was compressed into tablets using an EK-O single station tablet press (Korsch AG, Berlin, Germany). The target tablet weight was 1100 mg with an acceptable range of 1067 – 1133 mg while the target tablet thickness was 15 kP with an acceptable range of 10 – 20 kP.

Table 2

Component	Amount (mg/capsule)
SNAC	693
Lyophilized tinzaparin (15,000 USP Heparin Units)	160.60*
Dibasic calcium phosphate dihydrate	293.01
Sodium lauryl sulphate	222.19
Fumed silica	2.20
Magnesium stearate	11.00

* - Based on a potency of 93.4 U/mg.

Comparative Example 3**Unlyophilized Heparin Tablets**

[131] Tablets having the formulation shown in Table 3 were prepared by the procedure described in Comparative Example 2, except the heparin was not lyophilized.

Table 3

Component	Amount (mg/capsule)
SNAC	460
Unlyophilized heparin (30,000 USP Heparin Units)	170.26*
Dibasic calcium phosphate dihydrate	152.95
Sodium lauryl sulphate	8.0
Fumed silica	1.6
Magnesium stearate	8.00

Comparative Example 4Lyophilized Heparin Tablets

[132] Tablets having the formulation shown in Table 4 were prepared by the procedure described in Comparative Example 2.

Table 4

Component	Amount (mg/capsule)
SNAC	460
Lyophilized heparin (30,000 USP Heparin Units)	170.26
Dibasic calcium phosphate dihydrate	152.95
Sodium lauryl sulphate	8.0
Fumed silica	1.6
Magnesium stearate	8.00

217

Example 2Data from Formulations of Example 1 and Comparative Examples 1-4

[133] Fifteen human test subjects were administered each of the formulations described in Example 1 and Comparative Examples 1-4 in 6 periods, each separated by a 72-hour washout period. For every period, subjects entered a clinic the evening before the administration to begin an 8-hour fast starting at 10 p.m. The formulation was administered in the morning in a fasted state. Table 5 summarizes the six periods and the formulations administered.

Table 5

Period	Formulation	Number of Unit Dosages (Tablets, Capsules)	Total Amount of Heparin (or tinzaparin) (U)	Total Amount of SNAC (mg)
1	Comparative Example 1	1	0	0
2	Example 1	4	60,000	920
3	Comparative Example 2	3	45,000	2079
4	Example 1	6	90,000	1380
5	Comparative Example 3	2	60,000	920
6	Comparative Example 4 (n=13)	2	60,000	920

[134] For each period, the anti-Factor Xa and anti-Factor IIa activities were measured from blood samples taken at 15 and 5 minutes before dose, and 5, 15, 30, 45, 60, 90, and 120 minutes after dose. Anti-Factor Xa and anti-Factor IIa activities and aPTT times are indicators of heparin response, and provide a basis to compare the bio-availability of the respective formulations.

[135] The results for the 15 subjects were averaged for each sample period, and are shown in the tables below.

Table 6

Anti-Factor Xa Activity (IU/ml)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Period					
	1	2	3	4	5	6
-15	.003 (0.0046)	.007 (0.0110)	0.039 (0.024)	.011 (0.014)	.006 (0.012)	0 (0)
-5	.002 (0.0077)	.005 (0.0136)	.024 (0.021)	.003 (0.008)	.002 (0.006)	.002 (0.008)
5	0 (0)	.012 (0.0224)	.042 (0.046)	.053 (0.055)	.026 (0.029)	.012 (0.019)
15	.004 (0.0155)	.051 (0.0685)	.081 (0.061)	.268 (0.166)	.055 (0.051)	.036 (0.048)
30	.001 (0.0026)	.153 (0.0930)	.129 (0.054)	.355 (0.189)	.051 (0.053)	.025 (0.050)
45	0 (0)	.173 (0.1449)	.145 (0.052)	.313 (0.190)	.039 (0.042)	.023 (0.044)
60	0 (0)	.139 (0.1522)	.116 (0.059)	.212 (0.151)	.009 (0.019)	.005 (0.019)
90	0 (0)	.075 (0.1041)	.083 (0.044)	.137 (0.132)	.002 (0.006)	0 (0)
120	.001 (0.0026)	.041 (0.0508)	.061 (0.033)	.018 (0.022)	.003 (0.007)	.002 (0.006)

Table 7Plasma anti-Factor Xa Pharmacodynamic Parameters

Period	Emax, IU/ml (CV, %)	TEmax, hr (CV, %)	EAUC (0- last) (CV, %)	BAUC (0- inf) (CV, %)	EMRT, hr (CV, %)
1	0.01 (160.30)	0.432 (174)	—	—	—
2	0.20 (69.42)	0.719 (54.0)	0.2082 (80.39)	0.3935 (62.31)	1.24 (28.1)
3	0.16 (33.41)	0.723 (28.3)	0.1941 (39.77)	0.3241 (28.01)	1.42 (13.4)
4	0.36 (50.83)	0.707 (20.1)	0.4171 (58.08)	0.4528 (43.43)	1.25 (19.2)
5	0.07 (70.74)	0.516 (35.5)	0.06632 (55.74)	0.1528 (45.58)	1.14 (45.3)
6	0.05 (93.81)	0.513 (48.5)	0.06261 (81.38)	—	—

Table 8Anti-Factor IIa Activity (IU/ml)

Time (minutes)	Period					
	1	2	3	4	5	6
-15	.089 (0.254)	.025 (0.029)	.039 (0.027)	.035 (0.024)	.024 (0.024)	.015 (0.017)
-5	.026 (0.030)	.025 (0.028)	.062 (0.012)	.045 (0.019)	.028 (0.019)	.023 (0.018)
5	.034 (0.036)	.029 (0.029)	.058 (0.013)	.074 (0.039)	.039 (0.020)	.027 (0.020)
15	.030 (0.033)	.058 (0.057)	.067 (0.016)	.304 (0.135)	.073 (0.031)	.041 (0.025)
30	.033 (0.034)	.137 (0.069)	.079 (0.025)	.383 (0.243)	.074 (0.035)	.038 (0.033)

45	.032 (0.033)	.160 (0.092)	.088 (0.037)	.382 (0.248)	.055 (0.032)	.035 (0.033)
60	.027 (0.031)	.140 (0.090)	.071 (0.036)	.248 (0.211)	.042 (0.018)	.021 (0.030)
90	.024 (0.026)	.107 (0.061)	.083 (0.026)	.165 (0.153)	.048 (0.024)	.018 (0.018)
120	.024 (0.031)	.069 (0.040)	.077 (0.016)	.044 (0.024)	.039 (0.021)	.009 (0.013)

227

Table 9

Plasma anti-Factor IIa Pharmacodynamic Parameters

Period	E _{max} , IU/ml (CV, %)	T _E max, hr (CV, %)	EAUC (0- last) (CV, %)	EAUC (0- inf) (CV, %)	EMRT, hr (CV, %)
1	0.05 (66.44)	0.511 (119)	0.06896 (80.44)	—	—
2	0.18 (50.08)	0.706 (27.1)	0.2148 (49.14)	0.1702 (16.44)	1.00 (15.5)
3	0.11 (24.65)	1.02 (48.9)	0.1543 (22.40)	—	—
4	0.42 (56.68)	0.773 (29.1)	0.5028 (63.54)	0.4131 (34.23)	1.18 (12.1)
5	0.09 (35.40)	0.831 (79.8)	0.1011 (33.74)	—	—
6	0.06 (42.54)	0.612 (44.0)	0.06181 (60.62)	—	—

Table 10**Ratio of Anti-Factor Xa Activity to Anti-Factor IIa Activity**

Time (minutes)	Period					
	1	2	3	4	5	6
-15	0.03	0.30	1.00	0.30	0.25	0.00
-5	0.08	0.18	0.39	0.06	0.07	0.10
5	0.00	0.41	0.72	0.72	0.67	0.43
15	0.13	0.89	1.21	0.88	0.75	0.89
30	0.02	1.12	1.64	0.93	0.69	0.66
45	0.00	1.08	1.65	0.82	0.70	0.67
60	0.00	0.99	1.63	0.85	0.21	0.26
90	0.00	0.70	1.00	0.83	0.04	0.00
120	0.03	0.60	0.79	0.41	0.08	0.25

Table 11

Plasma SNAC Concentrations (ng/mL)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Period					
	1	2	3	4	5	6
0	NA	0 (0)	2.36 (9.15)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
5	NA	100.44 (276.47)	1394.87 (1630.58)	60.19 (67.57)	812.04 (648.93)	512.09 (322.79)
15	NA	4731.95 (3900.82)	10139.4 (5481.83)	4168.13 (2515.09)	3612.24 (2286.80)	4339.32 (2010.81)
30	NA	4432.24 (2404.94)	8846.83 (4170.31)	5973.36 (2913.61)	2995.23 (1184.70)	3269.97 (1352.39)
45	NA	1747.60 (1062.02)	4853.39 (3245.89)	4114.45 (2359.29)	1399.63 (762.69)	871.15 (274.51)
60	NA	693.87 (352.40)	2095.89 (1205.31)	1637.34 (902.59)	682.07 (282.92)	513.43 (160.84)
90	NA	535.45 (290.47)	1313.09 (571.42)	833.55 (400.36)	416.42 (218.59)	427.28 (210.71)
120	NA	373.32 (273.87)	1247.41 (861.34)	726.43 (529.29)	373.02 (305.72)	344.04 (432.82)

222

Table 12
Plasma SNAC Pharmacokinetic Parameters

Period	C _{max} , ng/ml (CV, %)	T _{max} , hr (CV, %)	AUC (0- last), ng*hr/ml (CV, %)	AUC (0- inf), ng*hr/ml (CV, %)	T _{1/2} , hr (CV, %)	CL/F, L/hr (CV, %)	Vd/F, L (CV, %)
2	5907.10 (57.65)	0.436 (39.9)	3189.9 (35.630)	3194.0 (24.783)	0.522 (54.6)	301.62 (21.497)	229.13 (61.386)
3	11,874.21 (41.13)	0.392 (42.4)	7611.9 (33.044)	9141.8 (26.432)	0.618 (54.9)	239.91 (24.467)	215.66 (64.28)
4	6,969.23 (39.77)	0.572 (26.1)	4632.7 (22.895)	4783.7 (10.429)	0.444 (39.6)	291.26 (11.009)	188.31 (43.187)
5	4456.64 (41.28)	0.348 (42.9)	2580.5 (30.130)	2833.4 (25.429)	0.454 (38.7)	339.51 (20.392)	226.25 (45.799)
6	4637.60 (40.53)	0.331 (38.0)	2685.5 (26.388)	3016.5 (20.316)	0.730 (45.2)	317.07 (21.644)	326.35 (44.825)

Table 13

Plasma aPTT (seconds)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Period					
	1	2	3	4	5	6
0	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)
15	26 (2)	27 (2)	--	--	--	--
30	26 (2)	35 (6)	31 (4)	47 (15)	29 (3)	29 (3)
45	27 (3)	38 (11)	31 (4)	49 (20)	28 (3)	28 (3)
60	25 (4)	32 (6)	30 (3)	48 (23)	27 (2)	27 (2)
120	25 (2)	28 (2)	28 (2)	34 (13)	26 (2)	27 (2)
480	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)	26 (2)

1
2
3
4
5
6Table 14Plasma aPTT Pharmacokinetic Parameters

Period	E _{max} , sec (CV, %)	T _E max, hr (CV, %)	EAUC (0-last) sec*hr (CV, %)
1	27 (11)	0.305 (127)	52.795 (9.5374)
2	38 (28)	0.604 (25.6)	64.372 (17.531)
3	32 (13)	0.583 (17.3)	58.736 (9.5973)
4	54 (41)	0.771 (49.8)	82.333 (32.203)
5	29 (11)	0.408 (63.0)	54.809 (7.924)
6	29 (12)	0.469 (48.6)	67.017 (12.861)

[136] As shown in Tables 6 and 8 and Figures 1 and 2, the wetted heparin formulations generally showed higher anti-Factor Xa and IIa activities (Periods 2 and 4) than the placebo (Period 1) and non-wetted heparin/SNAC tablets (Periods 3, 5, and 6). As shown in Table 13, the wetted heparin formulations generally showed increased Plasma aPTT times than the placebo and non-wetted heparin/SNAC tablets.

Example 3

[137] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Tables 15a, 15b, and 15c were prepared as described below.

Table 15a

Component	mg/capsule (3% by weight)
SNAC	230.00
Heparin Sodium, USP (15,000 units)	≤ 107.14
Polyethylene Glycol 300, NF (PEG 300)	265.00
Capmul® PG8	107.00
Purified Water, USP	54.00
Soybean Oil, USP Super Refined	QS (≥ 5.58)
Total weight	765.00

Table 15b

Components	mg/capsule	% of capsule weight	Acceptable range (mg)
SNAC	383.00	28.24	371.5 – 394.5
Heparin Sodium, USP (25,000 Units)	≤ 178.57	≤ 13.17	$\leq 173.2 - 184.0$
Polyethylene Glycol 300, NF (PEG 300)	508.00	37.46	492.8 – 523.2
Capmul® PG8	190.00	14.01	184.3 – 195.7
Purified Water, USP	95.00	7.01	92.2 – 97.9
Soybean Oil, USP Super Refined	≥ 0.11	≥ 1.43	$\geq 0.106 - 0.113$
Total weight	1356.00	100.00	1315.3 – 1396.7

227

Table 15c

Component	mg/capsule	% of Capsule Weight	Acceptable range (mg)
SNAC	250.00	21.37	142.5 – 257.5
Heparin Sodium, USP (37,500 Units)	≤ 267.86	≤ 22.89	≤ 259.8 – 275.9
Polyethylene Glycol 300, NF (PEG 300)	405.00	34.62	392.9 – 417.2
Capmul® PG8	164.00	14.02	159.1 – 168.9
Purified Water, USP	81.99	7.00	79.5 – 84.4
Soybean Oil, USP (Super Refined)	≥ 1.15	≥ 0.10	≥ 1.12 – 1.18
Total weight	1170.00	100.00	1134.9 – 1205.1

Preparation of Gel Mass

[138] The gel mass for the capsules had the formulation shown in Table 16 below and was prepared as follows. A gel holding tank was pre-heated to 55 °C. The hot water jacket heater of the gel melter was turned on and the temperature controller set to 90 °C. The required amount of purified water, USP was weighed out and charged into the gel melter and the mixer turned on. Approximately 3 kg of the required purified water, USP was reserved in a separate container for color transfer. The required amount of the glycerin, 99.7%, USP was charged into the gel melter followed by scraping of the container to assure complete transfer. The required amount of anhydriized liquid sorbitol, USP was charged into the gel melter and the container scrapped to ensure complete transfer. The access door and all release valves on the dome of the gel melter were then closed and left to heat until the temperature was greater or equal to 80 °C. The gel melter access door and release valves were opened and the required amount of gelatin, NF charged into the gel melter and turn off the mixer after addition is completed. The access door and pressure valves were closed, the mixer turned on and the hot water jacket heater controller set to 85 °C. Mixing and heating was continued for 75 ± 10

minutes after the temperature had reached at least 80 °C. The gel mass was inspected (if there is no visual evidence of un-dissolved particles the gel mass is done). The vacuum pump water hose was connected to the water outlet and the cold water and vacuum pump turned on. The gel mass was deaerated and the mixer and vacuum pump turned off after the gel mass had no visual evidence of air bubbles.

[139] The White Opatint G-18000 was mixed thoroughly in its original container with a stainless steel paddle and the required amount was weighed out. The FD&C Green No. 3 and D&C Yellow No. 10 were weight out and dissolved in approximately one fourth (1/4th) of the reserve water.

[140] The access door of the gel melter was opened and the Opatint and the dye mixture were slowly added with the mixer on. The release valves and the access door were then closed and the vacuum pump turned on. The colorized gel mass was deaerated for 10 ± 5 minutes followed by release of all valves and turning off the mixer and vacuum pump. Samples were taken for viscosity and water content determination. The water content of the gel mass was adjusted to approximately 26% by adding water if it was less than 26% or further heating if it was above 26%. The gel mass was transferred to a pre-heated, pre-weighed gel holding tank and the temperature maintained at about 55 °C.

Table 16

Component	Quantity required (kg)	% w/w	Range (mg)
Gelatin, NF (150 Bloom Limed Bone, Type B)	61.500	41.00	59.66 – 63.35
Glycerin, 99.7%, USP	21.000	14.00	20.37 – 21.63
Anhydriized Liquid Sorbitol, USP (Sorbitol Special, 76%)	13.500	9.00	13.10 – 13.91
Purified Water, USP	50.964	33.98	49.44 – 52.49
White Opatint G-18000	3.000	2.00	2.91 – 3.09
FD&C Green No. 3	0.021	0.014	0.02 – 0.022
D&C Yellow No. 10	0.015	0.010	0.0146 – 0.0155
Total weight	149.996		145.50 – 154.50

Preparation of Heparin/SNAC Soft Gelatin Capsules

[141] The required amount of heparin sodium, USP was milled to a particle size not more than 180 μm using a Quadro Comil® 197 equipped with a round impeller and a Comil Screen 2A006R04227587 (80 Mesh). The required amounts of polyethylene glycol 300, NF (PEG 300) Capmul® PG8, purified water, USP, and the soybean oil, USP were weighed out and transferred to an appropriately sized stainless steel container. An overhead stirrer was placed into the mixture and the container placed on a hot plate. Mixing and heating were than initiated. Heating was continued until the mixture temperature reached $40 \pm 10^\circ\text{C}$ after which the mixture was blanketed with nitrogen.

[142] For the 250 mg/37,500 IU formulation, SNAC was charged into the mixture while stirring. Mixing was continued until the SNAC was well distributed. Heparin sodium, USP was charged into the mixture with continuous stirring. Mixing was continued until

the heparin was well distributed. The mixer was then turned off and the mixer blades and shaft scraped to clean.

[143] For the 383 mg/25,000 formulation, the SNAC and milled heparin were blended in a bag for about 1 minute. The resulting blend was charged into the solvent system and mixing was continued until the heparin/SNAC blend was well distributed. The mixer was then turned off and the mixer blades and shaft scraped to clean.

[144] For either formulation the resulting suspension was removed from the hot plate and milled using a Vertical Colloid Mill with hopper. The aggregate size of the suspension before and after milling was determined using a using a fineness of grind gauge. Milling was continued until the aggregate size was less than 180 μm . The temperature of the suspension was measured after completion of milling. If necessary the suspension was reheated to a temperature between 30 – 50 °C. The suspension was then placed in to a vacuum chamber and deaerated until no bubbles were observed. In-process samples of Heparin/SNAC suspension were then collected. The heparin/SNAC suspension was covered and maintained at 30 – 50 °C with continuous slow mixing.

[145] The heparin/SNAC soft gelatin capsule formulation was encapsulated with the gel mass prepared as described above using a Bochang Encapsulator. 1% w/w soybean lecithin solution with Miglyol 812 (carylic/capric triglyceride) was used as a lubricant for the encapsulator machine. The heparin/SNAC suspension was charged into the hopper of the encapsulator and continuously stirred. The equipment was set-up so that the target capsule fill weight was 1267 mg with an acceptable range of 1204 to 1330 mg, the trailing edge seam thickness acceptable limit was at least 0.25 mm and the ribbon thickness had a target of 0.81 ± 0.05 mm. After encapsulation, the capsules were dried until the gel shell moisture content was

231

less or equal to 8% and the water content of the fill material (heparin/SNAC suspension) was less or equal to 9%. After drying samples were sent for release testing. The capsules were then packaged in a 100 cc white HDPE wide mouth bottle with 38 mm Child Resistant, foil lined, suitable for induction sealing caps and low moisture cotton coil. Thirty (30) capsules were filled per bottle.

Example 4

[146] Hard gelatin capsules containing 15,000 IU heparin, 250 mg SNAC, 15% (w/w) Capmul® PG8 (propylene glycol monocaprylate) or Capmul® MCM (glyceryl caprylate/caprate) (available from Abitec Corp. of Columbus, OH), 37% PEG 300, and 1% sodium lauryl sulphate were prepared as described below. Hard gelatin capsules were also prepared with the aforementioned formulation without SNAC or with 2% Carbopol® 934P (available from Novcon of Cleveland, OH).

[147] First, the liquid excipients (e.g., Capmul® PG-8 or Capmul® MCM and PEG-300) were mixed in a mortar to obtain a homogeneous liquid mixture. To this mixture, various solid components were slowly incorporated in proportions until a homogeneous mixture of paste (or suspension) consistency was obtained. These solid materials included SNAC, heparin, sodium lauryl sulphate, and optionally Carbopol® 934P. Once the homogeneity of the paste (or suspension) was ensured, the mixture was manually filled into appropriate size hard gelatin capsules. The filled capsules were sealed at the joint between the body and cap by wetting the rim of the body with 50:50 (% v/v) mixture of ethyl alcohol and purified water. The capsules were stored frozen at -20°C until used.

232

Example 5

[148] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Table 15a, prepared as described in Example 3, were administered to 4 male Rhesus monkeys as follows. Rhesus monkeys weighing between 3.5 - 5.0 kg were fasted overnight before the experiments and food was returned about 2 hours after dosing of the solid. Water was withheld from 30 minutes prior to dosing until 30 minutes after dosing, except for those quantities used for dosing. Each dosage form was delivered to the rear of the mouth using a pill gun. After release of the dosage form, 5 ml of reverse osmosis water was administered into the oral cavity to facilitate swallowing. Following delivery, the oral cavity was inspected to ensure that the solid was swallowed.

[149] Hard gelatin capsules having the formulation shown in Table 1 and prepared as described in Example 1 were administered to 7 male Rhesus monkeys as described above.

[150] Antifactor Xa from blood samples was measured over 400 minutes. The results for each group was averaged, and are shown in Figure 3.

Example 6

[151] Hard gelatin capsules having the formulation described in Example 4 (15,000 IU heparin, 250 mg of SNAC, 15% (w/w) Capmul® PG8, 37 % PEG 300, and 1% sodium lauryl sulphate) with and without 2% Carbopol® 934P were prepared. Hard gelatin capsules having the formulation described in Example 4, but without the SNAC were also prepared.

233

[152] The capsules containing SNAC and heparin with or without Carbopol were administered to 8 Cynos monkeys by the following procedure. Cynomolgus monkeys were fasted at least 24 hours prior to dosing. One capsule was inserted at the tip of a tubing, and air flushed to discharge the capsule into the stomach. Food was returned 2 hours after dosing. Water was available at all times. Approximately 1.3 ml of whole blood was collected into citrated tubes at pre-dose, and over 400 minutes post dosing. Antifactor Xa from the blood samples was measured.

[153] The capsules without SNAC were administered to 4 Cynos monkeys as described above.

[154] The results for each of the three groups were averaged, and are shown in Figure 4.

Example 7

[155] Hard gelatin capsules having the formulation shown in Table 17, and prepared as described in Example 1 were prepared. The capsules were administered to a group of 8 Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the procedure described in Example 5.

Table 17

Component	Amounts
SNAC	250.0 mg
Heparin sodium, USP	15,000 IU
Polyethylene Glycol (PEG) 300	37 wt%
Sodium Lauryl Sulphate	1 wt%
Capmul PG8 (Propylene glycol monocaprylate)	15 wt%

[156] Antifactor Xa was measured from blood samples over 6 hours. The results were averaged, and are shown in Figure 5.

Example 8

[157] Hard gelatin capsules having the formulation shown in Table 18 were prepared as described in Example 1. The capsules were administered to a group of 8 Rhesus monkeys.

Table 18

Component	Amounts
SNAC	250.0
Heparin sodium, USP	14,930 IU
Polyethylene Glycol (PEG) 300	37%
Sodium Lauryl Sulphate	1
Capmul® MCM (mono and di-glycerides of medium chain fatty acids (mainly caprylic and capric))	15%

235

235

[158] Capmul[®] MCM is available from Abitec Corporation of Columbus, Ohio. This formulation is identical to that of Example 7 except Capmul[®] MCM is substituted for Capmul[®] PG8.

[159] Antifactor Xa was measured from blood samples over 6 hours. The results were averaged, and are shown in Figure 6.

[160] The results of from Examples 7 and 8 (Figures 5 and 6) are overlaid in Figure 7.

Example 9

[161] Hard gelatin capsule having the formulation shown in Table 1 and prepared as described in Example 1 was administered to 4 Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the procedure described in Example 5. Antifactor Xa was measured over a period of about 400 minutes after administration.

[162] The results were averaged and are shown in Figure 8.

Example 10

[163] Hard gelatin capsules having the formulation shown in Table 1 and prepared as described in Example 1 were administered to a group of 4 Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the procedure described in Example 5.

[164] Antifactor Xa activities and aPTT were measured over 400 minutes. The results were averaged and are shown in Figure 9.

Example 11

[165] Hard gelatin capsules having the formulation shown in Table 19 were prepared as described in Example 1. The capsules were administered to 4 Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the procedure described in Example 5.

Table 19

Component	Target Amount (mg/capsule)
SNAC	229.59
Heparin sodium, USP	107.14 (15,000 IU)
Polyethylene Glycol (PEG) 300	226.13
Propylene glycol monocaprylate (Capmul® PG8)	100.44

[166] The formulation of Table 19 is identical to the formulation of Table 1 except sodium lauryl sulfate is excluded. Antifactor Xa activities and APTT were measured over 400 minutes. The results were averaged and are shown in Figure 10.

Example 12

[167] Hard gelatin capsules having the formulation of Example 1, but with varying amounts of SNAC such that the ratio of SNAC:Heparin was 0.5:1, to 1:1, 2:1, and 2.5:1. (In Example 1, the SNAC:heparin ratio was about 2.5:1). The capsules were administered to Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the procedure described in Example 5. The formulations containing 0.5:1, 1:1, 2:1, 2.5:1 of SNAC:heparin were administered to 4, 4, 4, and 7 monkeys, respectively.

[168] Antifactor Xa activities were measured from blood samples over a period of about 400 minutes. The averages for the four groups are shown in Figure 11.



Example 13

[169] Stability tests were conducted on the hard gelatin capsules described in Example 1. The capsules were administered to Rhesus monkeys by the procedure described in Example 5. The capsules were stored for 15 days at 40 °C and 75% relative humidity or 25 °C and 60% relative humidity. The capsules were then administered to two groups of Rhesus monkeys. Antifactor Xa activities and aPTT were measured over about 400 minutes for each administration.

[170] These results were averaged and are shown in Figures 12 and 13.

[171] Figure 14 compares the Average Antifactor Xa activities for the semi-solid capsules described in Example 1 and administered the day it was formulated (t=0) and after 15 days (t=15 days) at 25 °C/ 60% RH. Figure 15 compares the Average Antifactor Xa activity for the semi-solid capsule described in Example 1 and administered the day it was formulated (t=0) and after 15 days (t=15 days) at 25 °C/ 75% RH. The capsules were administered to Rhesus monkeys by the procedure described in Example 5.

Comparative Example 5

Preparation of Tablets (Without Heparin)

[172] Tablets having the formulation described in Table 20 were prepared as described below.

Table 20

Component	mg/Tablet (Target)	% of tablet weight	mg/Tablet (acceptable range)
SNAC	383.00	47.88	371.51 – 394.49

Propylene Glycol, USP/EP/JP	40.0	5.00	38.80 – 41.2
Capmul® PG8	80.0	10.00	77.6 – 82.40
Dibasic Calcium Phosphate, Anhydrous, USP/EP (Anhydrous Emcompress)	≥268.75	≥33.59	
Colloidal Silicon Dioxide, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	16.00	2.00	15.52 – 16.48
Povidone K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	4.25	0.53	4.12 – 4.37
Magnesium Stearate, NF/EP/JP	8.00	1.00	7.76 – 8.24
Total weight	800.00	100.00	776 – 824.00

[173] The SNAC and a portion of the intragranular Emcompress™ (available from JRS Pharma, Patterson, NY) were weighed out, transferred to a 16 quart stainless steel V-blender shell and blended for 15 minutes. The resulting blend was then divided into four sub-lots for granulation. For the granulation of each sub-lot the SNAC blend was transferred to a 5L bowl of a Key Instruments KG-5 high shear granulator (available from Key Instruments, Trevose, PA). Granulation was first performed using a mixture of the required amount of Capmul® PG8 and propylene glycol as the granulation fluid followed by the required amount of Povidone K90 solution (available from BASF, Ludwigshafen, Germany) in water as the granulation fluid. The granulation was completed with purified water as the final granulation fluid. The resulting granulation was transferred to a polyethylene lined container for in-process storage. The other three sub-lots were also granulated and stored in a similar fashion. The granulations were transferred to stainless steel trays and dried in a vacuum oven at about 40 °C for at least 4 hours. The dried granules were transferred into a polyethylene bag and blended for not less than one minute. The blended granules were milled using a Vector Granul Mill Jr. mill (available from Vector Corp., Marion, IA) equipped with a 35 mesh screen. The moisture

239

content of the milled granules was determined using a Karl- Fisher Coulometer. The granules were considered dry if the moisture content was not more than 10% w/w. If the moisture content was more than 10% w/w, drying was continued until an acceptable moisture content was obtained. The moisture content of the granulation was used for calculations to adjust the quantity of extragranular anhydrous Emcompress™ to be added to the granulation. The dried granules were transferred to a polyethylene lined container for in-process storage.

[174] The required amount of Aerosil® 200 VV Pharma (available from Degussa AG, Wolfgang, Germany) was sieved through through a 35 mesh screen. The remaining portion of amount of anhydrous Emcomipress™ was also weighed. The dried granules were then transferred to a 16 Quart stainless steel V-blender shell. The Aerosil® 200 VV Pharma and the anhydrous Emcompress™ were transferred to the same V-Blender shell. The shell was mounted on to the Yoke of a Patterson-Kelly V-blender drive unit (available from Patterson-Kelly Co., East Stroudsburg, PA) and blended for 15 minutes. After successful blend uniformity testing, the required amount of magnesium stearate was weighed out, screened through a 35 mesh screen and transferred to the V-blender shell. The material was blended for 3 minutes. The resulting blend was compressed into tablets using a Korsch EK-O (available from Mori Machinery Co., Okayama, Japan) single station tablet press equipped with 16.5 mm by 7.5 mm oval shaped tooling. During compression, the following in-process tests were performed, friability, tablet hardness, tablet weight, tablet thickness and disintegration. The target tablet weight was 800 mg with an acceptable range of 776 - 824 mg and the target tablet hardness was 8 Kp with an acceptable range of 5 – 11 KP. After release testing, the tablets were packaged in 30 count HDPE bottles with pharmaceuticals coil, child resistant cap and induction seal liner.

240

Comparative Example 6**Preparation of Heparin/SNAC tablets (25,000/383)**

[175] Heparin/SNAC tablets having the formulation described in Table 21 were prepared as described below.

Table 21

Component	mg/Tablet (Target)	% of Tablet weight	mg/Tablet (acceptable range)
SNAC	383.00	47.88	371.51 – 394.49
Heparin Sodium, USP (25,000 Units)	≤178.57	≤22.32	173.21-183.93
Propylene Glycol, USP/EP/JP	40.00	5.00	38.80 – 41.2
Capmul® PG8	80.00	10.00	77.6 – 82.40
Dibasic Calcium Phosphate, Anhydrous, USP/EP (Anhydrous Emcompress™)	≥90.18	≥11.27	87.47 – 92.89
Colloidal Silicon Dioxide, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	16.00	2.00	15.52 – 16.48
Povidone K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	4.25	0.53	4.12 – 4.37
Magnesium Stearate, NF/EP/JP	8.00	1.00	7.76 – 8.24
Total weight	800.00	100.00	776 – 824.00

[176] The required amount of heparin sodium, USP and milled SNAC were weighed out, transferred to a 16 quart stainless steel V-blender shell and blended for 15 minutes. The resulting blend was divided into four sub-lots for granulation. For the granulation of each sub-lot the heparin/SNAC blend was transferred to a 5L bowl of a Key Instruments KG-5 high shear granulator. Granulation was first performed using a mixture of the required amount of

Capmul® PG8 and propylene glycol as the granulation fluid followed by the required amount of Povidone K90 solution in water as the granulation fluid. The granulation was completed with purified water, USP as the final granulation fluid. The resulting granulation was transferred to a polyethylene lined container for in-process storage. The other three sub-lots were also granulated and stored in a similar fashion. The granulations were then transferred to stainless steel trays and dried in a vacuum oven at about 40 °C for at least 4 hours. The dried granules were transferred into a polyethylene bag and blended for not less than one minute. The blended granules were milled using a Vector Granul Mill Jr. mill equipped with a 35 mesh screen. The moisture content of the milled granules was determined using a Karl-Fisher Coulometer. The granules were considered dry if the moisture content was not more than 10% w/w. If the moisture content was more than 10% w/w drying was continued. Samples were drawn for assay of SNAC and heparin in the dry granulation. The heparin assay (as is) was used for calculations to adjust the quantity of extragranular anhydrous Emcompress™ to be added to the granulation. The dried granules were transferred to a polyethylene lined container for in-process storage.

[177] The required amount of Aerosil® 200 VV Pharma was sieved through through a 35 mesh screen. The required amount of anhydrous Emcompress™ was also weighed. The dried granules were transferred to a 16 Quart stainless steel V-blender shell. The Aerosil® 200 VV Pharma and the Anhydrous Emcompress were transferred to the same V-Blender shell. The shell was mounted on to the Yoke of a Patterson-Kelly V-Blender drive unit and blended for 15 minutes. Samples for blend uniformity testing were withdrawn. After successful blend uniformity testing the granulation the required amount of magnesium stearate was weighed out, screened through a 35 mesh screen and transferred to the V-blender shell. The material was blended for 3 minutes and compressed in to tablets using a Korsch EK-O single station tablet

press equipped 16.5 mm by 7.5 mm oval shaped tooling. During compression, the following in-process tests were performed, friability, tablet hardness, tablet weight, tablet thickness and disintegration. The target tablet hardness was 780 mg with an acceptable range of 756.6 – 803.4 mg, the target tablet hardness was 8 Kp with an acceptable range of 5 – 11 KP. After release testing, the tablets were packaged in 30 count HDPE bottles with pharmaceuticals coil, child resistant cap and induction seal liner.

Comparative Example 7

Preparation of Heparin/SNAC tablets (37,500/250)

[178] Heparin/SNAC tablets having the formulation described in Table 22 were prepared by the procedure described in Comparative Example 6.

Table 22

Component	mg/Tablet (Target)	% of Tablet weight (w/w)	mg/Tablet (acceptable range)
SNAC	250	32.1	242.5 – 257.5
Heparin Sodium, USP (37,500 Units)	≤ 267.9	≤ 34.3	≤ 259.8 – 275.9
Propylene Glycol, USP/EP/JP	39.0	5.00	37.8 – 40.2
Capmul PG8	78.0	10.00	75.7 – 80.3
Dibasic Calcium Phosphate, Anhydrous, USP/EP (Anhydrous Bimcompress)	≥ 117.8	≥ 15.1	≥ 114.3 – 121.3
Colloidal Silicon Dioxide, USP/NF/EP (Aerosil® 200 VV Pharma)	15.6	2.00	15.1 – 16.1
Povidone K90, USP/EP/JP (Kollidon 90F)	3.90	0.50	3.8 – 4.0
Magnesium Stearate, NF/EP/JP	7.8	1.00	7.6 – 8.0
Total weight	780.00	100.00	756.6 – 803.4

Comparative Example 8Preparation of Liquid Heparin/SNAC

[179] 18 mL of the SNAC/heparin solution described in Example 1 of International Publication No. WO 01/34114, which is hereby incorporated by reference, was prepared. The solution contained 90,000 IU of heparin and 2430 mg of SNAC.

Example 14

[180] Fifteen human test subjects were administered the formulations described in the chart below, each separated by a 72-hour washout period. For every period, subjects entered a clinic the evening before the administration to begin an 8-hour fast starting at 10 p.m. The formulation was administered in the morning in a fasted state. Table 23 summarizes the periods and the formulations administered.

Table 23

Period	Formulation	Number of Unit Dosages (Tablets, Capsules)	Total Amount of Heparin (IU)	Total Amount of SNAC (mg)
A	Comparative Example 5 ("SNAC control dose")	3	0	1149
B	Example 3, Table 15C ("capsule 1:1 ratio")	2	75,000	500
C	Comparative Example 6 ("tablet 1:2.5 ratio")	3	75,000	1149
D	Comparative Example 7 ("tablet 1:1 ratio")	2	75,000	500
E	Example 3, Table 15B ("capsule 1:2.5 ratio")	3	75,000	1149
F	Comparative Example 8 ("liquid reference dose")	18 ml (Liquid)	90,000	2430

241

[181] For each period, the anti-Factor Xa and IIa activities and aPTT times were measured from blood samples taken at 10 minutes before dosing, upon dosing, and 15, 30, 45, 60, 90, 120, and 480 minutes after dosing. Anti-Factor Xa and IIa activities and aPTT times are indicators of heparin response, and provide a basis to compare the bio-availability of the respective formulations:

[182] APTT and Anti-Factor IIa and Xa results for the 15 subjects were averaged for each sample period, and are shown below.

Table 24

Plasma aPTT (seconds)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Treatment Arm					
	A	B	C	D	E	F
-10	29.7 (3.0)	29.4 (2.1)	30.1 (3.4)	30.0 (2.4)	29.8 (2.5)	29.2 (2.5)
0	29.1 (2.5)	29.1 (2.1)	29.4 (2.5)	29.4 (2.2)	28.9 (2.0)	29.1 (2.7)
15	30.1 (2.9)	31.6 (2.4)	37.5 (6.7)	32.4 (2.7)	32.7 (6.9)	41.1 (14.8)
30	29.5 (2.70)	75.1 (54.8)	51.6 (25.6)	37.1 (8.4)	89.1 (63.8)	52.1 (42.8)
45	29.3 (2.6)	78.4 (56.4)	60.2 (48.1)	38.1 (12.9)	102.6 (72.1)	53.7 (43.2)
60	29.6 (2.4)	73.0 (57.8)	51.7 (32.6)	35.9 (11.4)	97.0 (72.7)	51.7 (43.0)
90	29.4 (2.4)	50.8 (31.7)	41.5 (18.8)	32.8 (7.5)	79.7 (66.8)	44.2 (36.7)
120	29.7 (2.3)	39.5 (16.1)	34.0 (7.9)	30.4 (2.6)	60.9 (50.4)	36.3 (19.0)
480	29.3 (2.6)	29.2 (2.0)	29.4 (2.5)	29.4 (2.5)	29.3 (2.3)	29.3 (2.2)

[183] These results are shown in Figure 16.

Table 25

aPTT Pharmacodynamic Parameters

Treatment Arm	E _{max} , IU/ml (Standard Deviation)	T _{max} , hr (Median Range)*	EAUC (0-last), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)	EAUC (0-inf), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)
A	1.51 (2.30)	0.75 (0.25-8.00)	2.634 (3.925)	2.634 (3.925)
B	56.14 (57.39)	0.50 (0.50-1.00)	84.100 (109.584)	84.100 (109.584)
C	31.76 (47.78)	0.75 (0.50-1.00)	42.865 (66.157)	42.865 (66.157)
D	9.31 (11.70)	0.50 (0.25-0.75)	12.088 (15.239)	12.088 (15.239)
E	80.30 (77.38)	0.75 (0.25-1.50)	184.236 (240.894)	184.236 (240.894)
F	25.89 (42.59)	0.75 (0.25-8.00)	55.308 (120.021)	55.308 (120.021)

217

Table 26

aPTT Pharmacodynamic Analysis

Variable	Comparison	Test (LS Means)	Reference (LS Means)	Difference	90% Confidence Interval
EAC(0- LAST) (IU + hr/mL)	B - F	84.100	55.308	28.793	-31.3, 88.87
	C - F	42.865	55.308	-12.44	-72.5, 47.64
	D - F	12.088	55.308	-43.22	-103, 16.86
	E - F	184.236	55.308	128.93	68.85, 189.0
	E - B	184.236	84.100	100.14	40.06, 160.2
	C - A	42.865	2.634	40.231	-19.8, 100.3
	C - D	42.865	12.088	30.777	-29.3, 90.85
	B - D	84.100	12.088	72.012	11.93, 132.1
	E - A	184.236	2.634	181.60	121.5, 241.7
	E - C	184.236	42.865	141.37	81.29, 201.4
Emax (IU/ml)	B - F	56.143	25.887	30.257	8.011, 52.50
	C - F	31.757	25.887	5.870	-16.4, 28.12
	D - F	9.310	25.887	-16.58	-38.8, 5.669
	E - F	80.303	25.887	54.417	32.17, 76.66
	E - B	80.303	56.143	24.160	1.915, 46.41
	C - A	31.757	1.513	30.243	7.998, 52.49
	C - D	31.757	9.310	22.447	0.201, 44.69
	B - D	56.143	9.310	46.833	24.59, 69.08
	E - A	80.303	1.513	78.790	56.54, 101.0
	E - C	80.303	31.757	48.547	26.30, 70.79

[184] As shown in Table 24 and Figure 16, the longest aPTT occurred in the following descending order: soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E), soft gelatin capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B), tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C), liquid SNAC/Heparin

dose (Treatment Arm F), tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D), and the SNAC control dose (Treatment Arm A). The increase in aPTT was approximately 2.4 times higher with the soft gelatin capsule 1:2.5 ratio than with the 1:2.5 ratio tablet and approximately 3 times higher than with the liquid SNAC/heparin dose.

[185] Shown in Table 26, based on a 90% confidence interval around the difference for aPTT results under a Least Squares Means Analysis, the formulation comparisons showing statistically significant differences for EAUC(0-last) were the soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to SNAC control dose (Treatment Arm A), capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to liquid reference dose (Treatment Arm F), capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B), capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C) and capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B) to tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D). The formulation comparisons showing statistically significant differences for Emax were as follows: capsule and tablet 1:2.5 ratios (Treatment Arms E and C) to SNAC control dose (Treatment Arm A), capsule 1:2.5 ratio and 1:1 ratios (E and B) to liquid reference dose (Treatment Arm F), capsule 1:2.5 ratio (E) to capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B), capsule 1:2.5 ratio (E) to tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C), capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B) to tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D), and tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C) to tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D).

Table 27

Anti-Factor IIa Plasma Concentrations (IU/mL)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Treatment Arm					
	A	B	C	D	E	F
-10	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	BLQ	0.07 (0.05)	0.12 (0.04)	0.08 (0.05)	0.07 (0.06)	0.11 (0.08)
30	BLQ	0.30 (0.20)	0.20 (0.11)	0.12 (0.08)	0.33 (0.23)	0.15 (0.16)
45	BLQ	0.33 (0.22)	0.21 (0.13)	0.12 (0.10)	0.40 (0.33)	0.16 (0.17)
60	BLQ	0.29 (0.21)	0.20 (0.13)	0.10 (0.11)	0.39 (0.34)	0.15 (0.18)
90	BLQ	0.20 (0.16)	0.14 (0.10)	BLQ	0.31 (0.31)	0.11 (0.15)
120	BLQ	0.14 (0.13)	0.10 (0.07)	BLQ	0.23 (0.24)	0.08 (0.11)
480	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

* Mean values below 0.05 IU/mL, are denoted as below the limit of quantification (BLQ). For statistical purposes, individual values below the limit of quantification (BLQ) were set to 0.025 IU/mL.

[186] The above results over 120 minutes are shown in Figure 17.

21

Table 28Plasma anti-Factor IIa Pharmacodynamic Parameters.

Treatment Arm	E _{max} , IU/ml (Standard Deviation)	T _{max} , hr (Median Range)*	EAUC (0-last), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)	EAUC (0-inf), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)
A	0.04 (0.04)	0.50 (0.25-8.00)	0.262 (0.261)	0.324 (0.236)
B	0.36 0.22	0.75 (0.50-1.00)	0.714 (0.771)	0.905 (0.786)
C	0.22 0.13	0.75 (0.50-1.00)	0.566 (0.391)	0.715 (0.411)
D	0.13 0.10	0.50 (0.25-1.00)	0.369 (0.369)	0.418 (0.364)
E	0.42 0.34	0.75 (0.50-1.00)	1.116 (1.167)	1.511 (1.214)
F	0.16 0.18	0.50 (0.25-1.00)	0.349 (0.301)	0.545 (0.636)

Table 29

Anti-Factor IIa Pharmacodynamic Analysis

Variable	Comparison	Test (LS Means)	Reference (LS Means)	Difference	90% Confidence Interval
EAC(0-LAST) (IU * hr/mL)	B - F	0.714	0.357	0.357	-0.029, 0.744
	C - F	0.571	0.357	0.214	-0.180, 0.608
	D - F	0.363	0.357	0.006	-0.403, 0.414
	E - F	1.112	0.357	0.755	0.353, 1.157
	E - B	1.112	0.714	0.398	0.011, 0.784
	C - A	0.571	0.447	0.124	-0.337, 0.585
	C - D	0.571	0.363	0.208	-0.196, 0.613
	B - D	0.714	0.363	0.352	-0.045, 0.748
	E - A	1.112	0.447	0.665	0.195, 1.135
	E - C	1.112	0.571	0.541	0.149, 0.933
Emax (IU/ml)	B - F	0.357	0.163	0.194	0.104, 0.284
	C - F	0.220	0.163	0.057	-0.033, 0.146
	D - F	0.128	0.163	-0.035	-0.125, 0.054
	E - F	0.416	0.163	0.253	0.163, 0.342
	E - B	0.416	0.357	0.059	-0.031, 0.148
	C - A	0.220	0.043	0.177	0.088, 0.267
	C - D	0.220	0.128	0.092	0.002, 0.182
	B - D	0.357	0.128	0.229	0.140, 0.319
	E - A	0.416	0.043	0.373	0.284, 0.463
	E - C	0.416	0.220	0.196	0.106, 0.286

[187] As shown in Table 27 and Figure 17, the highest mean concentrations of anti-factor IIa occurred in the following descending order: soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E), soft gelatin capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B), tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C), liquid SNAC/Heparin dose (Treatment Arm F), tablet 1:1 ratio (Treatment

Arm D), and the SNAC control dose (Treatment Arm A). The increase in both anti-factor IIa and anti-factor Xa mean concentrations was approximately 2 times higher with the soft gelatin capsule 1:2.5 ratio than with the 1:2.5 tablet and approximately 2.5 times higher than with the liquid references dose.

[188] Shown in Table 29, based on a 90% confidence interval around the difference for antifactor IIa results under a Least Squares Means Analysis, the formulation showing statistically significant differences for EAUC(0-last) were the capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to the SNAC control dose (Treatment Arm A), the liquid reference dose (F) and the tablet 1:2. ratio (Treatment Arm C). The formulation comparisons showing statistically significant differences for Emax were as follows: capsule and tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arms E and C) to SNAC control dose (Treatment Arm A), capsule 1:2.5 and 1:1 ratios (Treatment Arms E and B) to liquid reference dose (Treatment arm F), capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E) to tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C) capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B) to tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D) and tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C) to tablet 1:1 ratio (Treatment Arm D).

Table 30

Anti-Factor Xa Plasma Concentrations (IU/mL)
(Standard Deviation shown in parenthesis)

Time (minutes)	Treatment Arm					
	A	B	C	D	E	F
-10	BLQ*	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
0	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ
15	BLQ	BLQ	0.11 (0.07)	0.06 (0.04)	0.07 (0.04)	0.11 (0.08)
30	BLQ	0.34 (0.28)	0.19 (0.14)	0.10 (0.07)	0.31 (0.22)	0.16 (0.16)
45	BLQ	0.32 (0.22)	0.21 (0.18)	0.10 (0.10)	0.42 (0.33)	0.16 (0.17)
60	BLQ	0.28 (0.20)	0.21 (0.18)	BLQ	0.42 (0.36)	0.16 (0.19)
90	BLQ	0.17 (0.14)	0.13 (0.12)	BLQ	0.31 (0.31)	0.12 (0.17)
120	BLQ	0.11 (0.11)	0.09 (0.08)	BLQ	0.23 (0.24)	0.09 (0.13)
480	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ	BLQ

* Mean values below 0.05 IU/mL, are denoted as below the limit of quantification (BLQ). For statistical purposes, individual values below the limit of quantification (BLQ) were set to 0.025 IU/mL.

[189] These results are shown in Figure 18.

Table 31Plasma anti-Factor Xa Pharmacodynamic Parameters

Treatment Arm	E _{max} , IU/ml (Standard Deviation)	T _{max} , hr (Median range)	EAUC (0-last), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)	EAUC (0-inf), (IU * hr/mL) (Standard Deviation)
A	0.00 0.02	2.00 (2.00-2.00)	0.048	0.258
B	0.38 0.30	0.50 (0.50-1.00)	0.383 (0.295)	0.689 (0.626)
C	0.22 0.18	0.75 (0.25-1.00)	0.296 (0.252)	0.552 (0.525)
D	0.11 0.10	0.50 (0.25-1.00)	1.162 (0.145)	0.297 (0.271)
E	0.44 0.36	0.75 (0.50-1.00)	0.876 (0.729)	1.563 (1.198)
F	0.17 0.20	0.75 (0.25-1.00)	0.377 (0.394)	0.621 (0.758)

Table 32

Anti-Factor Xa Pharmacodynamic Analysis

Variable	Comparison	Test (LS Means)	Reference (LS Means)	Difference	90% Confidence Interval
BAC(0-LAST) (IU * hr/mL)	B - F	0.383	0.338	0.045	-0.148, 0.238
	C - F	0.274	0.338	-0.064	-0.261, 0.133
	D - F	0.102	0.338	-0.236	-0.449, -0.024
	E - F	0.877	0.338	0.538	0.334, 0.743
	E - B	0.877	0.338	0.493	0.301, 0.686
	C - A	0.274	0.197	0.077	-0.469, 0.623
	C - D	0.274	0.102	0.172	-0.029, 0.373
	B - D	0.383	0.102	0.281	0.083, 0.480
	E - A	0.877	0.197	0.680	0.131, 1.228
	E - C	0.877	0.274	0.603	0.406, 0.800
Emax (IU/ml)	B - F	0.377	0.175	0.202	0.098, 0.306
	C - F	0.224	0.175	0.049	-0.055, 0.153
	D - F	0.106	0.175	-0.069	-0.173, 0.035
	E - F	0.443	0.175	0.268	0.164, 0.372
	E - B	0.443	0.377	0.066	-0.038, 0.170
	C - A	0.224	0.005	0.219	0.115, 0.323
	C - D	0.224	0.106	0.118	0.014, 0.222
	B - D	0.377	0.106	0.271	0.167, 0.375
	E - A	0.443	0.005	0.438	0.334, 0.542
	E - C	0.443	0.224	0.219	0.115, 0.323

[190] As shown in Table 30 and Figure 18, the highest mean concentrations of anti-factor Xa occurred in the following descending order: soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (Treatment Arm E), soft gelatin capsule 1:1 ratio (Treatment Arm B), tablet 1:2.5 ratio (Treatment Arm C), liquid SNAC/Heparin dose (Treatment Arm F), tablet 1:1 ratio (Treatment

27 57

Arm D), and the SNAC control dose (Treatment Arm A). The increase in anti-factor Xa mean concentrations was approximately 2 times higher with the soft gelatin capsule 1:2.5 ratio than with the 1:2.5 tablet and approximately 2.5 times higher than with the liquid reference dose.

[191] Based on a 90% confidence interval around the difference for anti-factor Xa results under a Least Squares Means analysis, the formulation comparisons showing statistically significant differences for EAUC(0-last), the formulation comparisons showing statistically significant differences where soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (E) to SNAC control dose (A), capsule 1:2.5 ratio (E) to the liquid reference dose (F), capsule 1:2.5 ratio (E) to capsule 1:1 ratio (B), tablet 1:2.5 ratio (C) to tablet 1:1 ratio (D), capsule 1:2.5 ratio (E) to the tablet 1:2.5 ratio (C), and capsule 1:1 ratio (B) to tablet 1:1 ratio (D). The formulation comparisons showing statistically significant differences for Emax were as follows: soft gelatin capsule 1:2.5 ratio (E) and tablet 1:2.5 ratio (C) to SNAC control dose (A), capsule 1:2.5 and 1:1 ratios (E and B) to liquid reference dose (F), tablet 1:2.5 ratio (C) to tablet 1:1 ratio (D), capsule 1:2.5 ratio (E) to tablet 1:2.5 ratio (C), and capsule 1:1 ratio (B) to tablet 1:1 ratio (D).

Table 33

Plasma SNAC Pharmacokinetic Parameters

Treatment Arm	C _{max} , ng/ml (SD)	T _{max} , hr (SD)	AUC (0- last), ng*hr/ml (SD)	AUC (0- inf), ng*hr/ml (SD)	CL/F, L/hr (SD)	KeL (λ _z) (hr)	t _{1/2} , hr (SD)	VZ/F (L) (SD)
A	5573.1 (2293.9)	0.50 (0.25- 2.00)	5239.74 (1615.83)	5448.01 (1604.81)	227.3 (61.2)	0.4903 (0.1395)	1.50 (0.33)	497.5 (207.0)
B	3041.7 (1105.7)	0.50 (0.25- 1.00)	2261.17 (563.76)	2293.28 (561.78)	230.0 (55.3)	0.8311 (0.7110)	1.21 (0.52)	417.0 (229.1)
C	6463.3 (4252.6)	0.25 (0.25- 1.00)	5887.55 (2079.82)	5977.66 (2056.15)	206.4 (46.9)	0.4820 (0.1371)	1.55 (0.45)	475.2 (213.6)
D	2481.3 (1104.0)	0.25 (0.25- 0.50)	1967.73 (421.50)	2002.92 (418.81)	260.1 (55.6)	0.7755 (0.7636)	1.35 (0.61)	519.2 (311.4)
E	6539.7 (3804.8)	0.50 (0.25- 1.00)	5913.98 (1641.69)	5954.53 (1633.97)	204.0 (44.6)	0.5953 (0.0861)	1.19 (0.17)	351.1 (95.1)
F	14254.0 (7153.3)	0.25 (0.25- 1.00)	13052.1 (4554.21)	13162.6 (4541.42)	205.5 (67.7)	0.6112 (0.1258)	1.19 (0.29)	361.1 (181.2)

[192] Plasma SNAC concentrations up to 8 hours and 2 hours after administration are shown in Figures 19 and 20, respectively

[193] In each marker of anti-coagulant activity, capsule formulations produced greater anti-coagulant effect than a similar dose in a tablet formation or the liquid reference dose (90,000 units/2430 mg). In capsule formulations, mean maximum anti-factor Xa concentrations were relatively similar in the 1:1 and 1:2.5 ratio dose groups, at 0.38 and 0.44 IU/mL,

respectively. However EAUC values in the same dose groups were 0.38 and 0.88 IU*hr/mL, respectively, illustrating the longer duration of effect observed in the 1:2.5 ratio dose group.

[194] The soft gelatin capsule produced 2 to 3 fold higher Emax values than the tablet and liquid formulations.

[195] No inherent anti-coagulation activity was demonstrated by the SNAC control dose. All treatments were well tolerated by the subjects.

Example 15

[196] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Tables 35a and 35b were prepared by the process described in Example 3, except as indicated below:

260

Table 35a

Component	mg/capsule	% of capsule weight
SNAC	250.00	21.37
Heparin Sodium, USP (15,000 units)	267.18	22.89
Polyethylene Glycol 300, NF (PEG 300)	402.70	34.42
Capmul® PG8	164.00	14.02
Purified Water, USP	81.99	7.00
Soybean Oil, USP Super Refined	1.17	0.10
Polysorbate 80	2.34	0.24
Total weight	1,170.00	100

Table 35b

Components	mg/capsule	% of capsule weight
SNAC	250.0	21.37
Heparin Sodium, USP (25,000 Units)	267.86	22.89
Polyethylene Glycol 300, NF (PEG 300)	405.00	34.62
Capmul® PG8	164.00	14.02
Purified Water, USP	81.99	7.00
Soybean Oil, USP Super Refined	1.15	0.10
Total weight	1,170.00	100

[197] For the formulation described in Table 35a, Polysorbate 80 was added along with Propylene glycol monocaprylate, purified water, and soybean oil in the stainless steel container, and heparin that was milled through a bead mill with a #140 Mesh screen yielding a heparin particle size of less than 100 microns. Also, the aggregate suspension in the formulation described in Table 35a was milled through a MZ80/A Fryma Colloid mill until the particle size is < 180 microns.

[198] To prepare the formulation in table 35b, Polysorbate 80 was not added with Polyethylene glycol (PEG) 300, Propylene glycol monocaprylate (Capmul® PG8), purified water, and soybean oil. Also, the heparin was milled with a # 80 mesh screen and the suspension was not milled through the colloid mill. The particle size comparison of the formulation of table 35a and table 35b set forth below in table 36

Table 36**Particle Size data for Formulations in Tables 35a and 35b**

Particle	Formulation in Table 35a	Formulation in Table 35b
Milled Heparin	< 100 microns	< 180 microns
Suspension (Based on the Grind Gauge)	Target: $\leq$ 180 microns 80 microns (initial aggregate)	Target: $\leq$ 180 microns 200 microns (initial aggregate) 160 microns (final aggregate)

Example 16

[199] The disintegration of the soft gelatin capsules prepared as in Example 15 were determined in three different media, i.e. purified water, 0.1N HCl at pH 1.2 (Simulated Gastric Fluid w/o pepsin) and 6.8 phosphate buffer (simulated intestinal fluid @ pH 6.8 (w/o pancreatin) at 37 $\pm$ 0.5 °C in a Vankel Disintegration Apparatus model # 35-1000 (Cary, North Carolina) equipped with a Model 65-2000 Heater Circulator. The results are shown below.

Table 37**Disintegration Data**

Disintegration Media	Formulation in Table 35a	Formulation in Table 35b
Simulated Gastric Fluid @ pH 1.2 (w/o pepsin)	6 minutes and 15 seconds	4 mins and 31 seconds
Simulated Intestinal Fluid @ pH 6.8 (w/o pancreatin)	Not Determined	5 mins and 14 seconds
Purified Water	Not Determined	4 mins and 57 seconds

[200] Dissolution profiles for the above two formulations were obtained in a phosphate buffer having pH of 6.8 37 $\pm$ 0.5 °C (Simulated Intestinal Fluid) in the above Vankel

267

Disintegration Apparatus at 75 RPM. The results for the Formulation shown in Table 35a is shown in Figure 21. The result for the Formulation shown in Table 35b is shown in Figure 22.

Example 17

[201] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Table 35a and 35b, prepared as described in Example 15 were administered to 4 Beagles weighing about 8 kg. The dogs were fasted at least 8 hours prior to dosing and food was returned about 4 hours after dosing of the solid. Each dosage form was delivered to the rear of the mouth by hand. After release of the dosage form, 5 ml of reverse osmosis water was administered into the oral cavity to facilitate swallowing. Following delivery, the oral cavity was inspected to ensure that the solid was swallowed. The study was conducted in cross-over fashion with a one week wash-out period.

[202] Antifactor Xa was measured over a period of about 240 minutes after administration from plasma samples obtained from the jugular, cephalic, or saphenous veins. Sampling points are rotated.

[203] The results were averaged and are shown in are shown in Figure 23.

Example 18

[204] Soft gelatin capsule having the formulation shown in Table 35a and 35b, prepared as described in Example 15 were administered to 4 Rhesus monkeys (1 capsule/monkey) by the following procedure.

[205] Rhesus monkeys weighing between 5.3 and 6.9 kg were fasted overnight before the experiments and food was returned about 6 hours after dosing of the solid. Each dosage form was delivered to the rear of the mouth using a dosing tube. After release of the dosage form, 5 ml of reverse osmosis water was administered into the oral cavity to facilitate

swallowing. Following delivery, the oral cavity was inspected to ensure that the solid was swallowed. The study was conducted in crossover fashion with a one week washout period.

[206] Antifactor Xa was measured over a period of about 400 minutes after administration.

[207] The results were averaged and are shown in Figure 24.

Example 19

[208] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Table 35a and 35b, prepared as described in Example 15, were administered to 4 beagles in a cross-over design study with a one week washout period. The dogs were fasted overnight before the experiment and food was returned about 2 hours after dosing the solid. Each dosage form was delivered to the rear of the mouth using a pill gun. After release of the dosage form, 5 ml of reverse osmosis water was administered into the oral cavity to facilitate swallowing. Following delivery, the oral cavity was inspected to ensure that the solid was swallowed.

[209] Antifactor Xa activity was measured over a period of about 360 minutes.

The results are set forth in the table 38 below:

Table 38

Antifactor Xa Pharmacokinetic Results

Statistics	Formulation	Dog	C _{max} (IU/mL)	t _{max} (min)	AUC _{last}
	Table 35a	A	1.03	50.0	104
	Table 35a	B	1.08	50.0	97.5
	Table 35a	C	0.340	40.0	20.8
	Table 35a	D	1.21	50.0	143
Mean	Table 35a		0.915	47.5	91.2
SD	Table 35a		0.391	5.00	51.0
% CV	Table 35a		42.7	10.5	56.0
	Table 35b	A	0.280	50.0	8.80
	Table 35b	B	0.490	50.0	32.8
	Table 35b	C	0.260	60.0	7.70
	Table 35b	D	0.370	30.0	28.9
Mean	Table 35b		0.350	47.5	19.5
SD	Table 35b		0.105	12.6	13.1
% CV	Table 35b		30.0	26.5	67.2

[210] The average Antifactor Xa concentrations over 240 minutes is shown in Figure 25.

Example 20

[211] Soft gelatin capsules having the formulations shown in Table 35a and 35b, prepared as described in Example 15, were administered to 4 Rhesus Monkeys in across-over design study with a one week washout period. The monkeys were fasted overnight before the experiment and food was returned about 2 hours after dosing the solid. Each dosage form was delivered to the rear of the mouth using a pill gun. After release of the dosage form, 5 ml of



reverse osmosis water was administered into the oral cavity to facilitate swallowing. Following delivery, the oral cavity was inspected to ensure that the solid was swallowed.

[212] Antifactor Xa activity was measured over a period of about 360 minutes.

The results are set forth in the table 38 below:

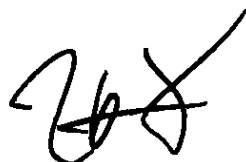


Table 38

Antifactor Xa Pharmacokinetic Results

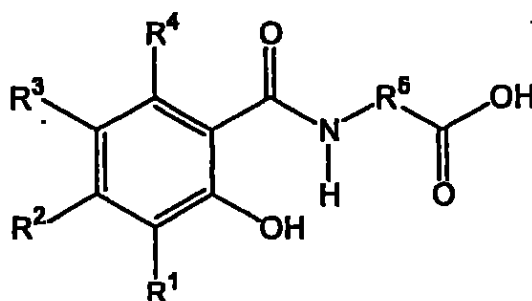
Statistics	Formulation	Monkey	C _{max} (IU/mL)	t _{max} (min)	AUC _{last}
	Table 35a	A	0.810	50.0	144
	Table 35a	B	0.810	90.0	182
	Table 35a	C	2.60	120	509
	Table 35a	D	0.790	50.0	152
Mean	Table 35a		1.25	77.5	247
SD	Table 35a		0.898	34.0	176
% CV	Table 35a		71.7	43.9	71.3
	Table 35b	A	0.570	90.0	54.3
	Table 35b	B	0.520	90.0	53.1
	Table 35b	C	3.70	90.0	760
	Table 35b	D	0.930	90.0	152
Mean	Table 35b		1.43	90.0	255
SD	Table 35b		1.52	0	340
% CV	Table 35b		107	0	133

[213] The above-mentioned patents, applications, test methods, and publications are hereby incorporated by reference in their entirety.

[214] Many variations of the present invention will suggest themselves to those skilled in the art in light of the above detailed description. All such obvious variations are within the fully intended scope of the appended claims.

We claim:

1. A solid pharmaceutical composition comprising:
 - (a) a delivery agent; and
 - (b) wetted heparin.
2. The solid pharmaceutical composition of claim 1, wherein the delivery agent is



wherein

R^1 , R^2 , R^3 , and R^4 are independently hydrogen, -OH, -NR⁶R⁷, halogen, C₁-C₄ alkyl, or C₁-C₄ alkoxy;

R^5 is a substituted or unsubstituted C₂-C₁₆ alkylene, substituted or unsubstituted C₂-C₁₆ alkenylene, substituted or unsubstituted C₁-C₁₂ alkyl(arylene), or substituted or unsubstituted aryl(C₁-C₁₂ alkylene); and

R^6 and R^7 are independently hydrogen, oxygen, or C₁-C₄ alkyl.

3. The solid pharmaceutical composition of claim 2, wherein the delivery agent is selected from N-(8-[2-hydroxybenzoyl]-amino)caprylic acid, N-(10-[2-hydroxybenzoyl]amino)decanoic acid, 8-(N-2-hydroxy-5-chlorobenzoyl)aminocaprylic acid, 8-



(N-2-Hydroxy-4-methoxybenzoyl)aminocaprylic acid, 4-[(4-chloro, 2-hydroxybenzoyl)-amino]butanoic acid, pharmaceutically acceptable salts thereof, and mixtures thereof.

4. The solid pharmaceutical composition of claim 3, wherein the delivery agent is N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylic acid or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

5. The solid pharmaceutical composition of claim 4, wherein the delivery agent is monosodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate.

6. The solid pharmaceutical composition of claim 4, wherein the delivery agent is N-(10-[2-hydroxybenzoyl]amino)decanoic acid, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

7. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-6, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

8. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-6, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

9. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-6, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

10. The solid dosage form of any of claims 1-6, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.
11. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-6, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.
12. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-11, wherein the ratio of the delivery agent to the heparin (mg to USP heparin units) in the wetted heparin ranges from about 1:20 to about 1:400.
13. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-12, wherein the the delivery agent and wetted heparin are gelled together.
14. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-13, further comprising a gelling agent.
15. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-13, wherein the solid pharmaceutical composition comprises a sufficient amount of delivery agent to cause gelling of the delivery agent and wetted heparin.
16. The solid pharmaceutical composition of any of claims 1-13 and 15, wherein the wetted heparin comprises heparin and a wetting agent.

271

17. The solid pharmaceutical composition of claim 16, wherein the delivery agent is partially solubilized by the wetting agent.
18. A solid dosage form comprising the solid pharmaceutical composition of any of the preceding claims.
19. The solid dosage form of claim 18, wherein the solid dosage form is a tablet.
20. The solid dosage form of claim 18, wherein the solid dosage form is a capsule.
21. The solid dosage form of claim 20, wherein the solid dosage form is a soft gelatin capsule.
22. The solid dosage form of claim 20, wherein the solid dosage form is a hard gelatin capsule.
23. The solid pharmaceutical composition of any of the preceding claims wherein the dosage of heparin is greater than about 150,000 IU.
24. The solid pharmaceutical composition of claim 23 wherein the dosage of heparin is about 15,000 IU to about 150,000 IU.

25. The solid pharmaceutical composition of claim 24 wherein the dosage of heparin is about 25,000 IU to about 90,000 IU.

26. The solid pharmaceutical composition of claim 25 wherein the dosage of heparin is about 30,000 IU to about 80,000 IU.

27. The solid pharmaceutical composition of claim 26 wherein the dosage of heparin is about 37,500 IU to about 75,000 IU.

28. The solid pharmaceutical composition of claim 27 wherein the dosage of heparin is about 37,500 IU.

29. The solid pharmaceutical composition of claim 27 wherein the dosage of heparin is about 40,000 IU.

30. The solid pharmaceutical composition of claim 27 wherein the dosage of heparin is about 50,000 IU.

31. The solid pharmaceutical composition of claim 27 wherein the dosage of heparin is about 60,000 IU.

32. The solid pharmaceutical composition of claim 27 wherein the dosage of heparin is about 75,000 IU.

273

33. The solid pharmaceutical composition of claims 1-32 wherein the dosage of SNAC is less than about 2.4 g.

34. The solid pharmaceutical composition of claim 33 wherein the dosage of SNAC is less than about 2.2 g.

35. The solid pharmaceutical composition of claim 34 wherein the dosage of SNAC is less than about 1.8 g.

36. The solid pharmaceutical composition of claim 35 wherein the dosage of SNAC is less than about 1.2 g.

37. The solid pharmaceutical composition of claim 36 wherein the dosage of SNAC is less than about 1 g.

38. The solid pharmaceutical composition of claim 37 wherein the dosage of SNAC is less than about .9 g.

39. The solid pharmaceutical composition of claim 38 wherein the dosage of SNAC is less than about .8 g.

40. The solid pharmaceutical composition of claim 39 wherein the dosage of SNAC is less than about .7 g.

274

41. The solid pharmaceutical composition of claim 40 wherein the dosage of SNAC is less than about .6 g.

42. The solid pharmaceutical composition of claim 41 wherein the dosage of SNAC is less than or equal to about .5 g.

43. The solid pharmaceutical composition of claims 1-32 wherein the dosage of SNAC is about 50 mg to about 2.4 g.

44. The solid pharmaceutical composition of claim 43 wherein the dosage of SNAC is about 100 mg to about 1.2 g.

45. The solid pharmaceutical composition of claim 44 wherein the dosage of SNAC is about 900 mg to about 1.2 g.

46. The solid pharmaceutical composition of claim 45 wherein the dosage of SNAC is about 1.15 g.

47. The solid pharmaceutical composition of claim 44 wherein the dosage of SNAC is about 125 mg to about 1 g.

48. The solid pharmaceutical composition of claim 47 wherein the dosage of SNAC is about 250 mg to about 750 mg.

49. The solid pharmaceutical composition of claim 48 wherein the dosage of SNAC is about 400 mg to about 600 mg.

50. The solid pharmaceutical composition of claim 49 wherein the dosage of SNAC is about 500 mg.

51. A method for administering heparin to an animal comprising the step of administering the solid pharmaceutical composition or dosage form of any of the preceding claims.

52. A method of treating or preventing thrombosis in an animal comprising orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition or dosage form of any of claims 1-50.

53. The method of claim 52, wherein the thrombosis is deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

54. The method of claims 51 or 52 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by at least about 100% as compared to an untreated state of the same subject.

55. The method of claim 54 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by at least about 150% as compared to an untreated state of the same subject.

56. The method of claim 55 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by at least about 165% as compared to an untreated state of the same subject.

57. The method of claim 56 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by at least about 200% as compared to an untreated state of the same subject.

58. The method of claims 51 - 57 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .05 to about .4 IU/ml.

59. The method of claim 58 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .15 to about .35 IU/ml.

60. The method of claim 59 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .15 to about .20 IU/ml.

61. The method of claim 60 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .2 IU/ml.

62. The method of claims 51 - 57 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to greater than about .05 IU/ml.

63. The method of claim 62 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to greater than about .1 IU/ml.

64. The method of claim 63 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to greater than about .15 IU/ml.

65. A method of preparing a solid dosage form of wetted heparin comprising the steps of:

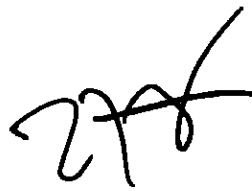
- (a) blending a delivery agent and heparin;
- (b) adding the delivery agent and heparin to a wetting agent to obtain a composition containing wetted heparin.

66. The method of claim 65, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

67. The method of claim 65, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

68. The method of claim 65, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

69. The solid dosage form of claim 65, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.



70. The method of claim 65, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.

71. A method of improving the bioavailability of a solid heparin dosage form containing unwetted heparin, comprising the step of:

(a) substituting the unwetted heparin in the dosage form with wetted heparin.

72. The method of claim 71, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

73. The method of claim 71, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

74. The method of claim 71, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

75. The method of claim 71, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.

76. The method of claim 71, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.

77. A method of preventing thrombosis in an animal comprising orally administering an anti-thrombosis effective amount of the solid pharmaceutical composition or dosage form of any of claims 1-50.

78. The method of claim 77, wherein the thrombosis is deep vein thrombosis or pulmonary embolism.

79. The method of claims 77 or 78 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by less than or equal to about 10% as compared to an untreated state of the same patient.

80. The method of claim 79 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by about 10% .

81. The method of claim 80 wherein no or a decreased number of thrombosis is seen as compared to an untreated patient.

82. The method of claims 77 or 78 wherein said effective amount is sufficient to increase the aPTT by more than about 10% as compared to an untreated state of the same patient.

83. The method of claims 77 - 82 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about 0.05 to about .4 IU/ml.

84. The method of claim 83 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .15 to about .35 IU/ml.

85. The method of claim 84 wherein said effective amount is sufficient to increase the AntiFactor Xa to about .25 IU/ml.

86. The method of treating thrombosis in an animal of any of the preceding claims wherein said animal is a mammal.

87. The method of treating thrombosis in a mammal of claim 86 wherein said mammal is a human.

88. The method of preventing thrombosis in an animal of any of the preceding claims wherein said animal is a mammal.

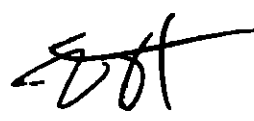
89. The method of preventing thrombosis in a mammal of claim 88 wherein said mammal is a human.

90. A solid pharmaceutical composition comprising:

- (a) SNAC, and
- (b) wetted heparin,

wherein:

(1) 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits a plasma aPTT, an anti-factor IIa plasma concentration, an anti-factor



Xa plasma concentration, or any combination of the foregoing that are statistically significantly greater than that 120 minutes after oral administration of an identical composition containing unwetted heparin instead of wetted heparin, or

(2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits an Emax for aPTT, EAUC(0-inf) for aPTT, Emax for anti-factor IIa, EAUC(0-inf) for anti-factor IIa, Emax for anti-factor Xa, EAUC(0-inf) for anti-factor Xa, or any combination of the foregoing that are statistically significantly greater than after oral administration of an identical composition containing unwetted heparin instead of wetted heparin, or

(3) both.

91. The solid pharmaceutical composition of claim 90, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

92. The solid pharmaceutical composition of claim 90, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

93. The solid pharmaceutical composition of claim 90, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

94. The solid pharmaceutical composition of claim 90, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.

95. The solid pharmaceutical composition of claim 90, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.

96. A solid pharmaceutical composition comprising:

- (a) SNAC, and
- (b) wetted heparin,

wherein:

(1) 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) a plasma aPTT of at least about 38 seconds,
- (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least 0.11 IU/ml, or
- (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least 0.1 IU/ml,

(2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) an Emax for aPTT of at least about 50 IU/ml,
- (ii) an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 80 IU * hr/ml,
- (iii) an Emax for anti-factor IIa of at least about 0.35 IU/ml,
- (iv) an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 0.7 IU * hr/ml,
- (v) an Emax for anti-factor Xa of at least about 0.35 IU/ml,
- (vi) an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 0.68 IU * hr/ml, or

(3) both.

97. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits a plasma aPTT of at least about 39 seconds.

98. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits a plasma aPTT of at least about 50 seconds.

99. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml.

100. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml.

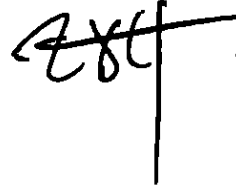
101. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 100 IU * hr/ml.

102. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 150 IU * hr/ml.

103. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 180 IU * hr/ml.

104. The solid pharmaceutical composition of claim 81, wherein the human exhibits an Emax for anti-factor IIa of at least about 0.4 IU/ml.

105. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 1.0 IU * hr/ml.



106. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an E_{max} for anti-factor Xa of at least about 0.4 IU/ml.

107. The solid pharmaceutical composition of claim 96, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 1.0 IU * hr/ml.

108. The solid pharmaceutical composition of any of claims 96-107, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

109. The solid pharmaceutical composition of any of claims 96-107, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

110. The solid pharmaceutical composition of any of claims 96-107, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

111. The solid dosage form of any of claims 96-107, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.

112. The solid pharmaceutical composition of any of claims 96-107, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.

113. A method of treating or preventing DVT in a human in need thereof, the method comprising orally administering one or more solid pharmaceutical compositions comprising SNAC and wetted heparin, wherein

(1) 120 minutes after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) a plasma aPTT of at least about 38 seconds,
- (ii) an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.11 IU/ml, or
- (iii) an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.1 IU/ml,

(2) after oral administration of the solid pharmaceutical composition to a human, the human exhibits one or more of the following:

- (i) an Emax for aPTT of at least about 50 IU/ml,
- (ii) an EAUC(0-inf) for aPTT of at least 80 IU * hr/ml,
- (iii) an Emax for anti-factor IIa of at least about 0.35 IU/ml,
- (iv) an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 0.7 IU * hr/ml,
- (v) an Emax for anti-factor Xa of at least about 0.35 IU/ml,
- (vi) an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 0.68 IU * hr/ml, or

(3) both.

114. The method of claim 113, wherein the human exhibits a plasma aPTT of at least about 39 seconds.

115. The method of claim 113, wherein the human exhibits a plasma aPTT of at least about 50 seconds.

- 
116. The method of claim 113, wherein the human exhibits an anti-factor IIa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml.
117. The method of claim 113, wherein the human exhibits an anti-factor Xa plasma concentration of at least about 0.2 IU/ml.
118. The method of claim 113, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 100 IU * hr/ml.
119. The method of claim 113, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 150 IU * hr/ml.
120. The method of claim 113, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for aPTT of at least about 180 IU * hr/ml.
121. The method of claim 113, wherein the human exhibits an Emax for anti-factor IIa of at least about about 0.4 IU/ml.
122. The method of claim 113, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for anti-factor IIa of at least about 1.0 IU * hr/ml.
123. The method of claim 113, wherein the human exhibits an Emax for anti-factor Xa of at least about 0.4 IU/ml.

124. The method of claim 113, wherein the human exhibits an EAUC(0-inf) for anti-factor Xa of at least about 1.0 IU * hr/ml.

125. The method of any of claims 113-124, wherein the heparin in the wetted heparin is selected from unfractionated heparin, heparinoids, dermatans, chondroitins, low molecular weight heparin, very low molecular weight heparin, ultra low molecular weight heparin, and mixtures thereof.

126. The method of any of claims 113-124, wherein the heparin in the wetted heparin is unfractionated heparin.

127. The method of any of claims 113-124, wherein the heparin in the wetted heparin is low molecular weight heparin.

128. The method of any of claims 113-124, wherein the heparin in the wetted heparin is very low molecular weight heparin.

129. The method of any of claims 113-124, wherein the heparin in the wetted heparin is ultra low molecular weight heparin.

Antifactor Xa (IU/mL)

Mean (SD) Anti-Factor Xa Activity in Healthy Male Volunteers

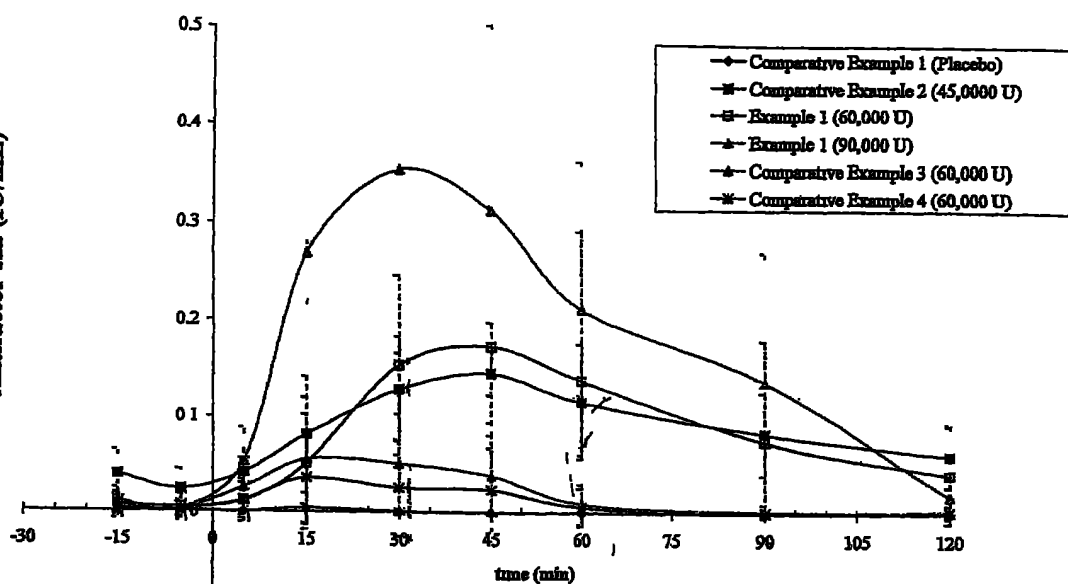


Figure 1

[Handwritten signature]

Mean (SD) Anti-Factor IIa Activity in Healthy Male Volunteers

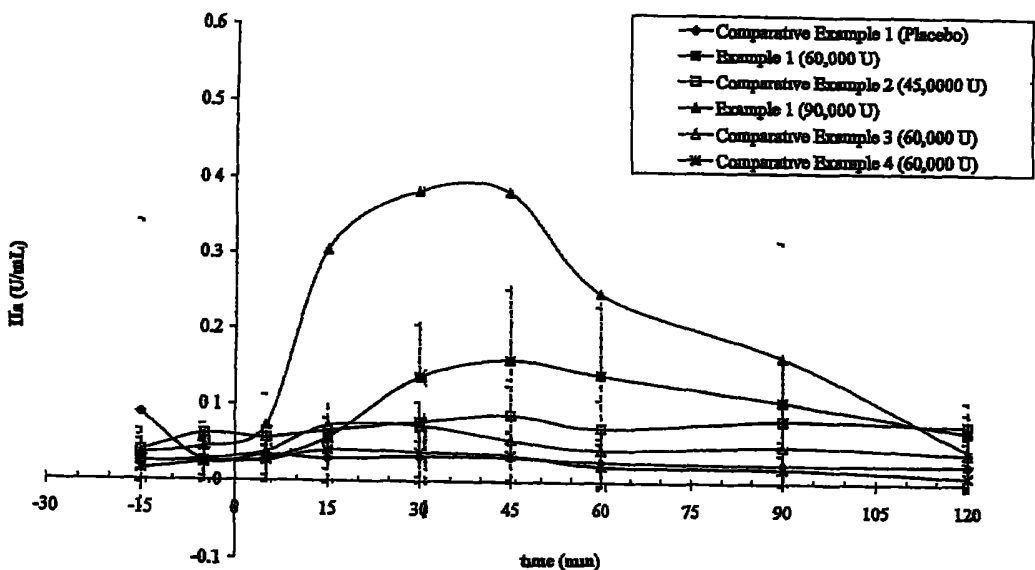


Figure 2

290

Comparison of Soft Gelatin with Semi-Solid Capsules in Rhesus

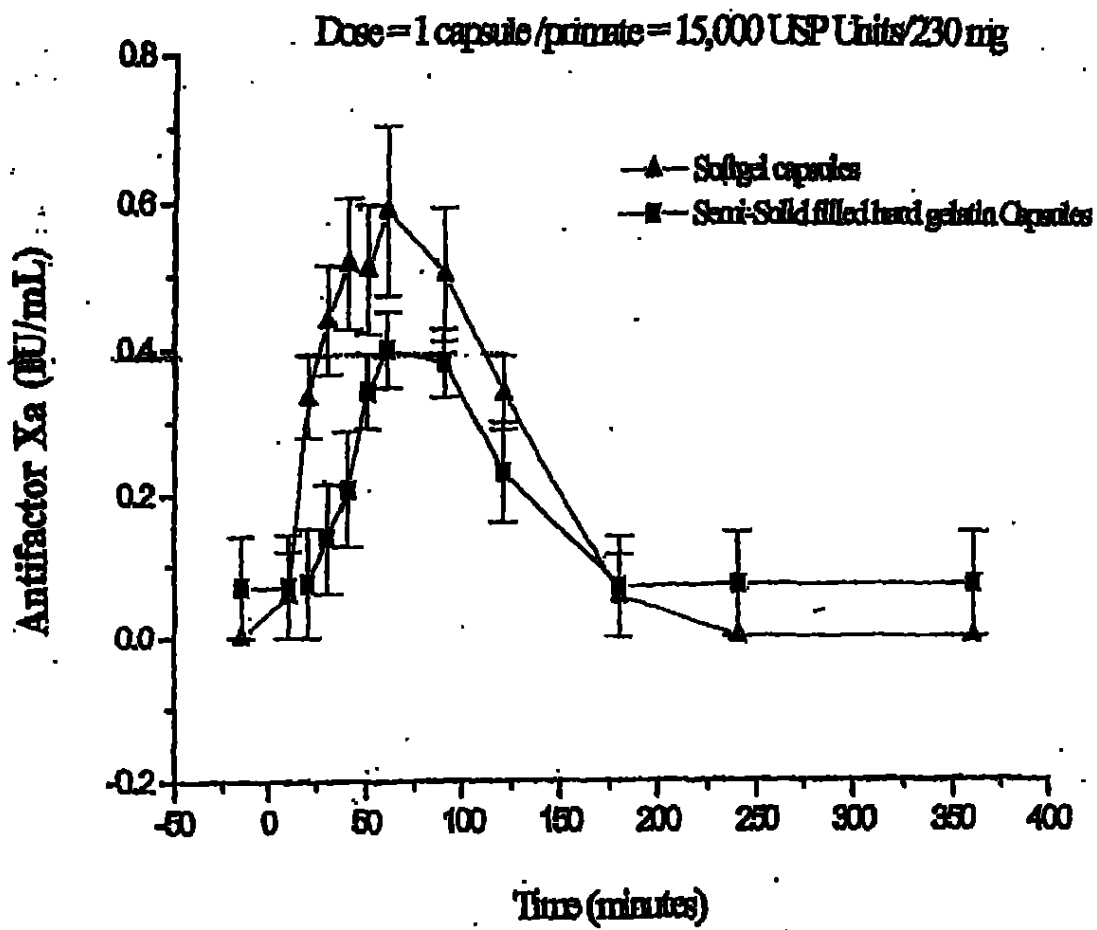


Figure 3

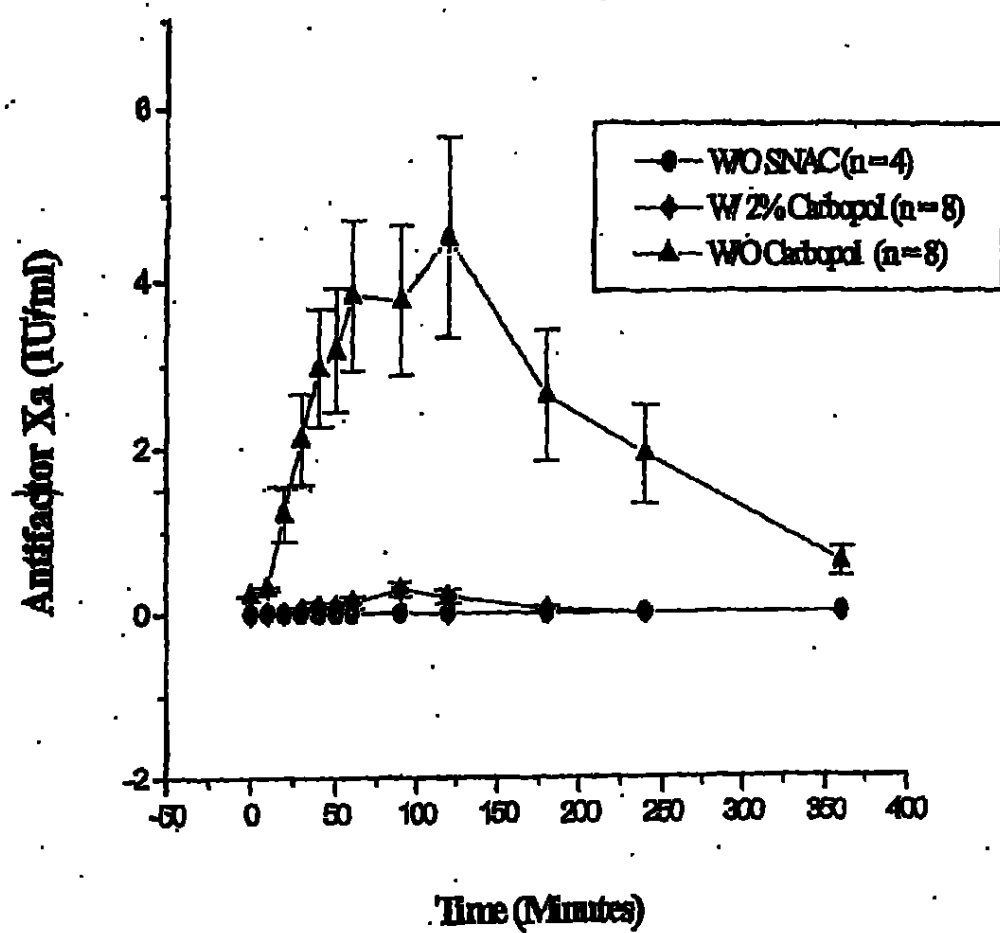


Figure 4

292

Liquid Filled Capsules (Oil-based suspension)

Heparin: 15000 units/prime, SNAC: 250 mg/prime

Excipients: 15% Capmul PG8, 37% PEG300, 1% SLS

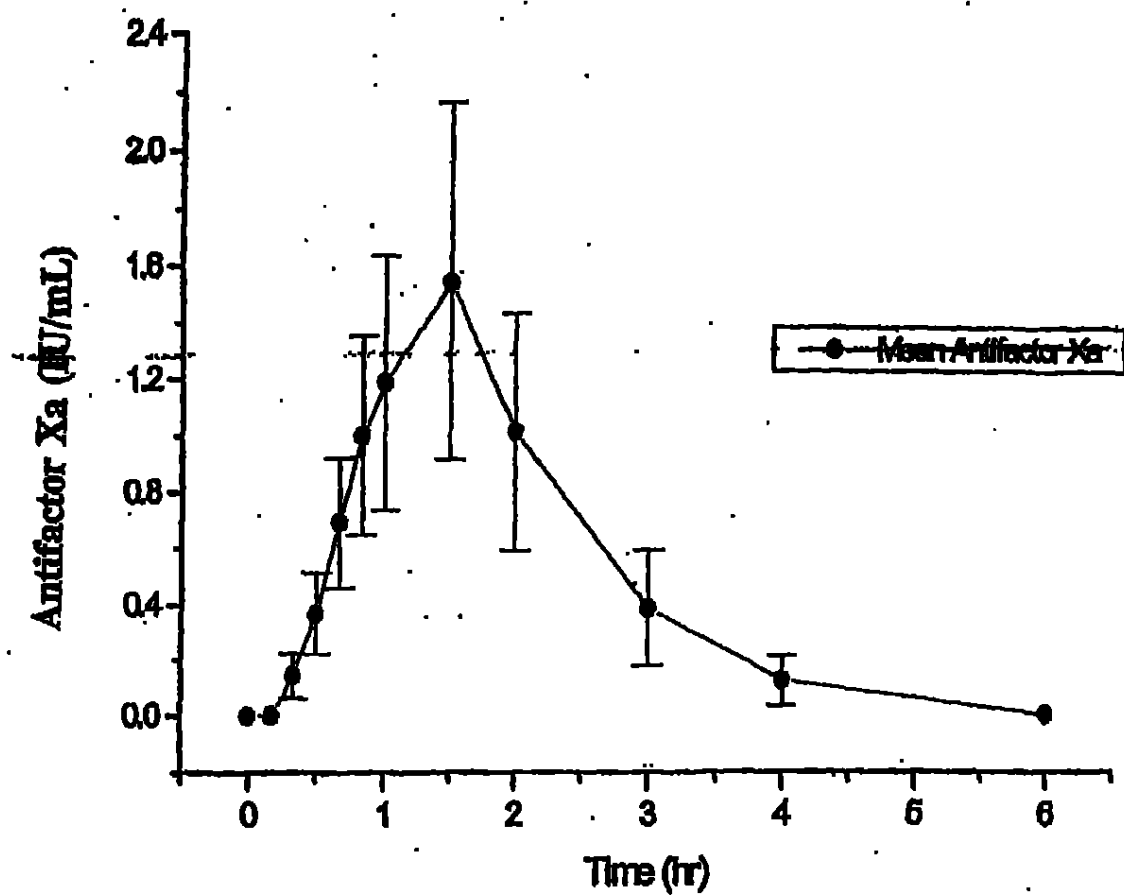


Figure 5

297

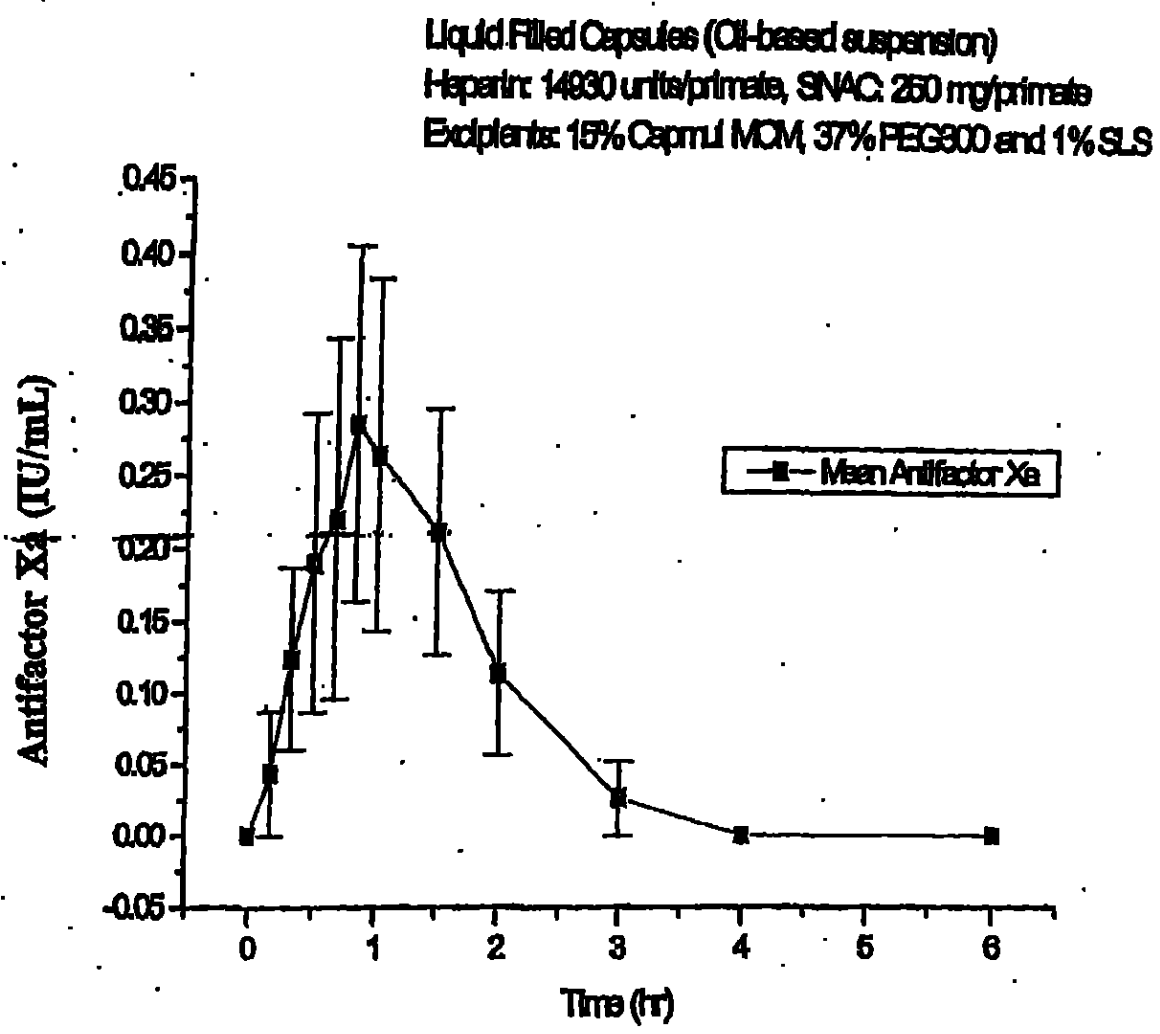


Figure 6

Liquid Filled Capsules (Oil-based suspension)
Heparin: 15000 units/primates, SNAC: 250 mg/primate
Excipients: Capmul PG8 vs. Capmul MCM

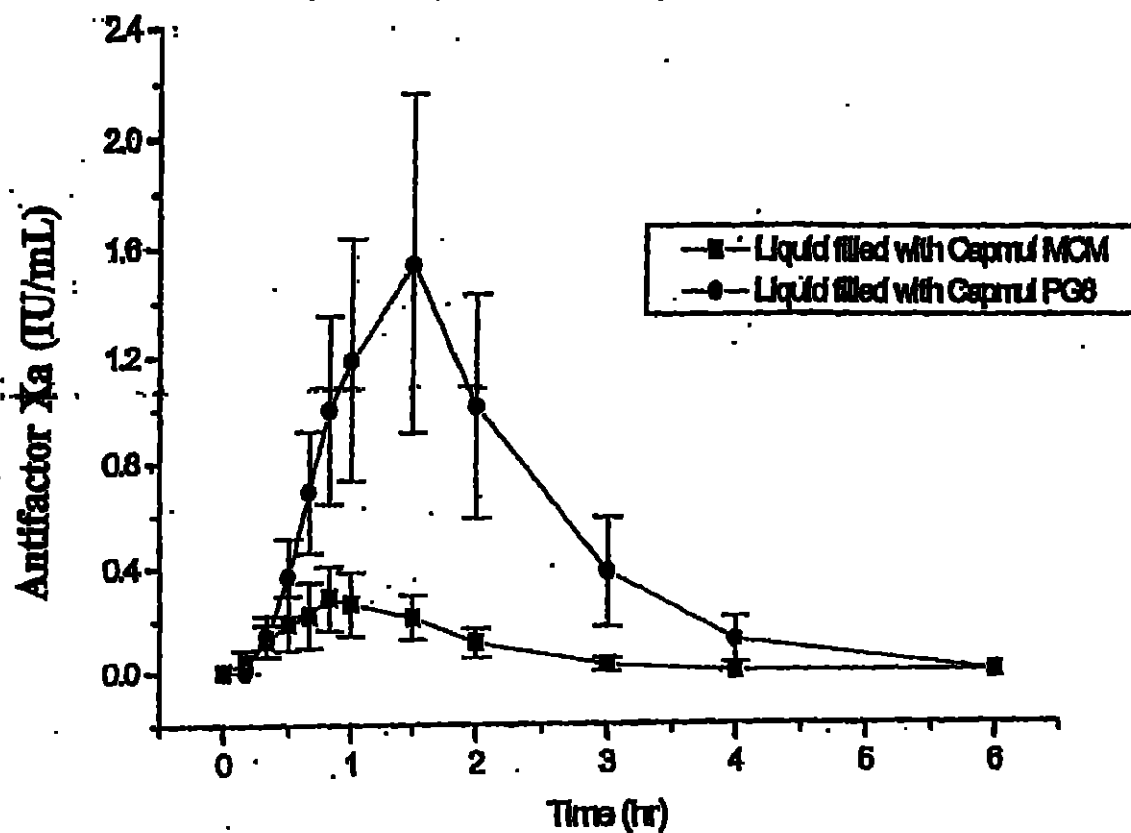


Figure 7

2005

Oral Delivery of Heparin in Primates

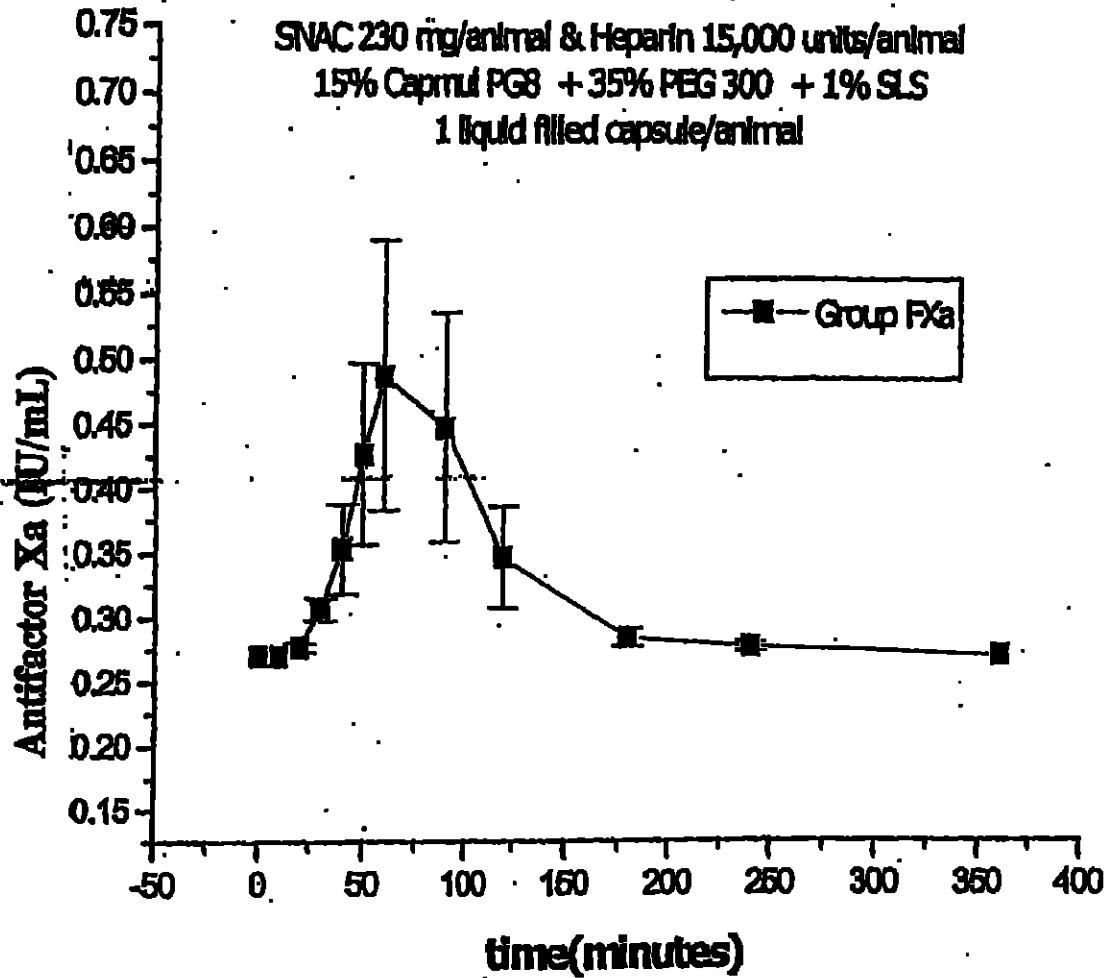


Figure 8

Handwritten signature

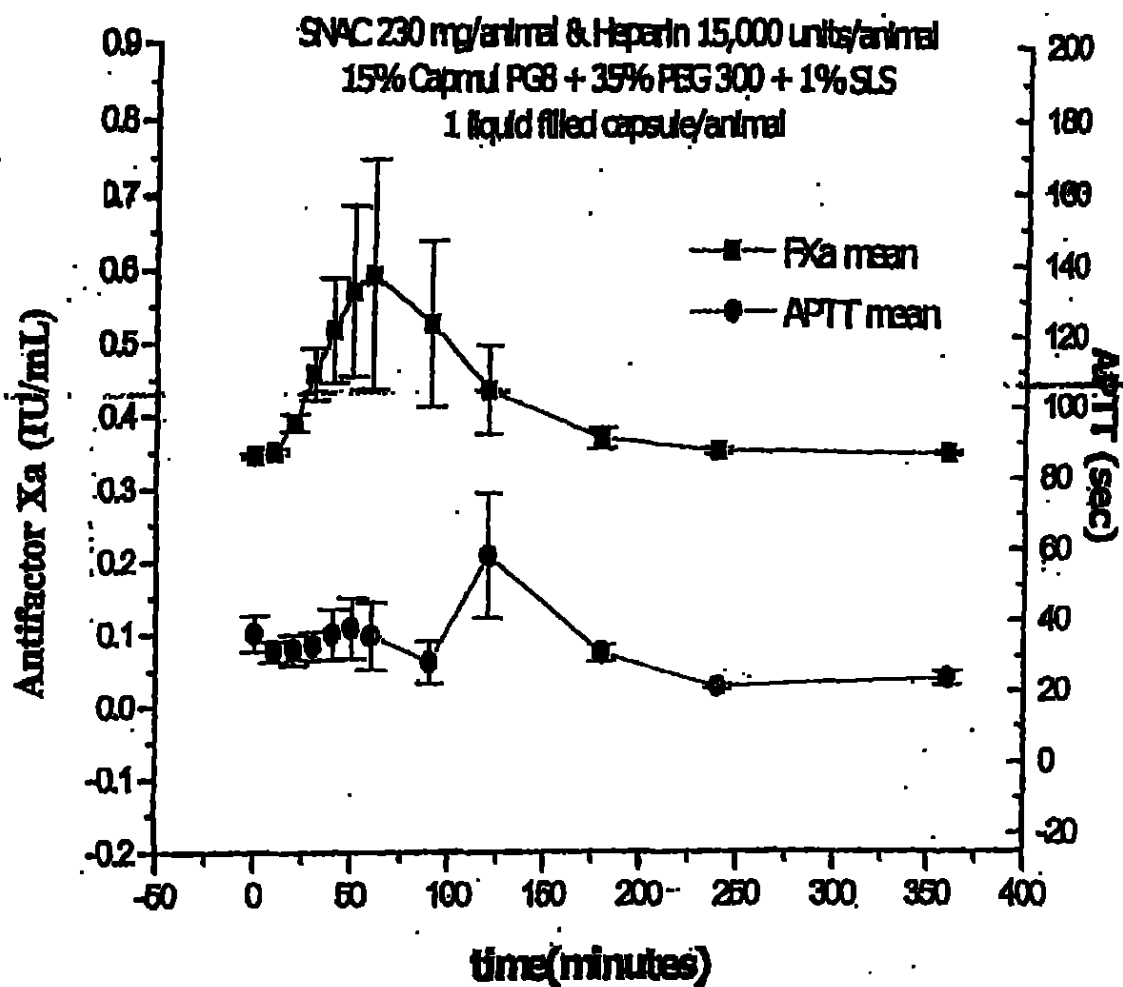


Figure 9

297

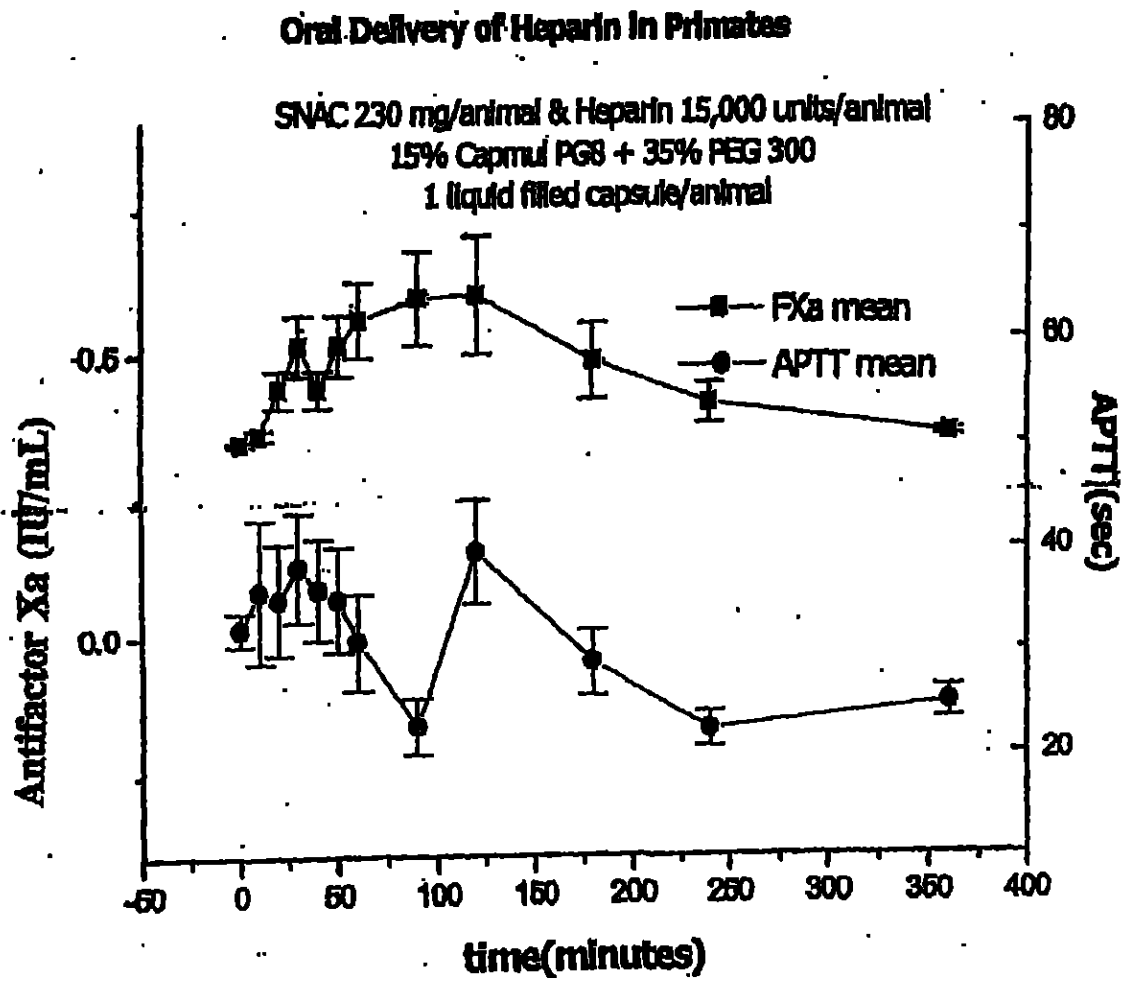


Figure 10

298

Effect of Heparin/SNAC ratio in Semi-Solid SNAC/Heparin Capsules (in Rhesus)
Dose/Primate: Heparin 15,000 units, 15% Capmul PGE, 37% PEG 300, 1% SLS
SNAC=42.6 mg (0.5:1); 85.2 mg (1:1), 170.4 mg (2:1), 230 mg (2.5:1)
Different Group of Rhesus

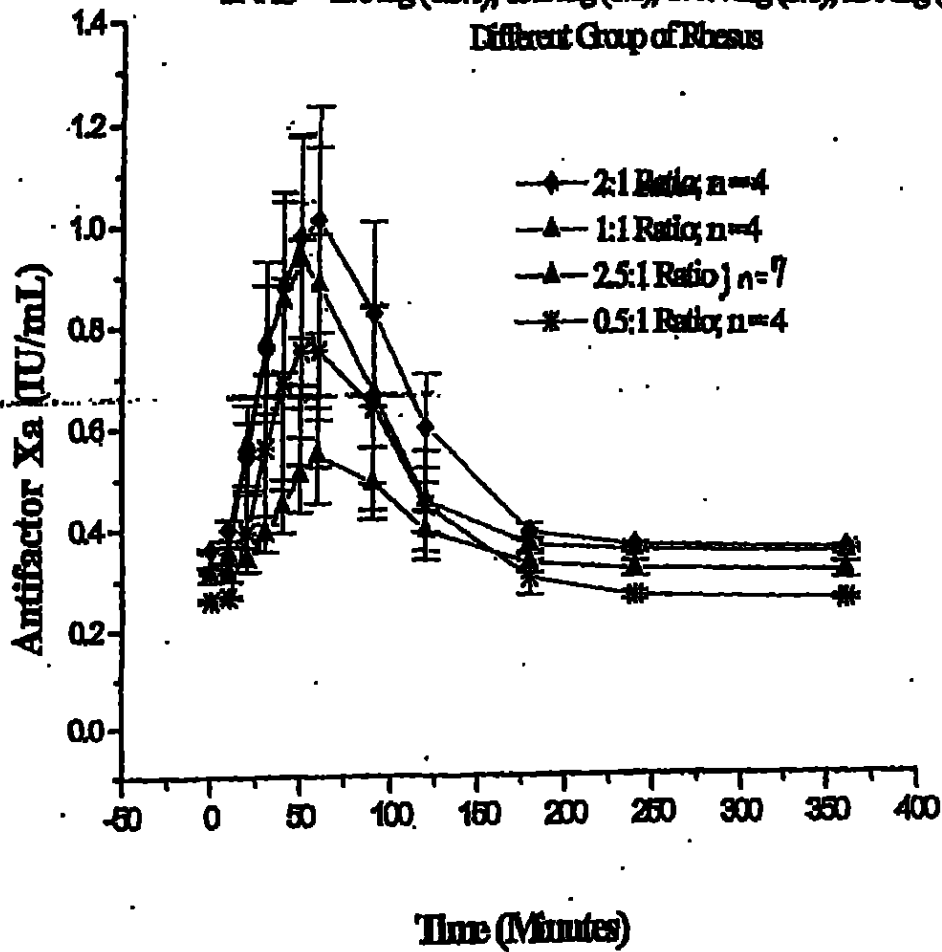


Figure 11

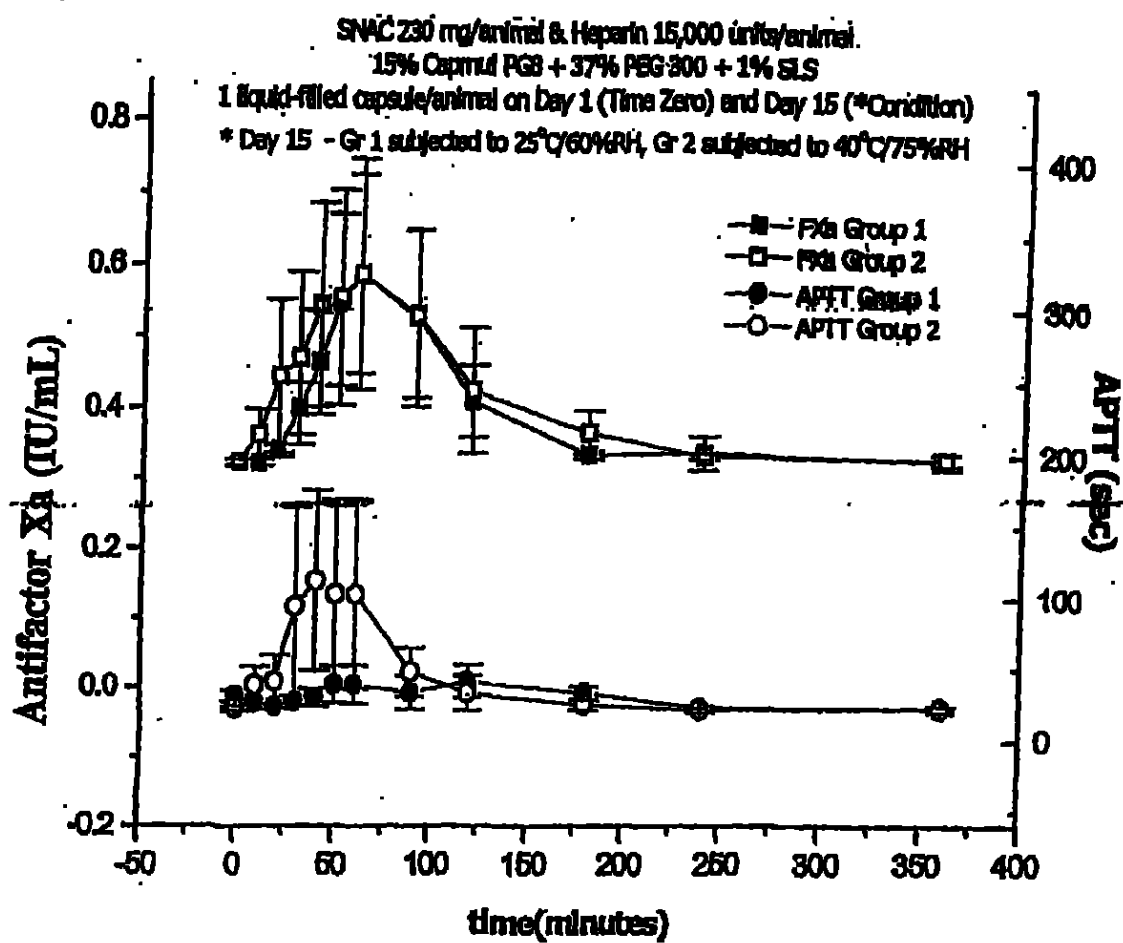


Figure 12

250

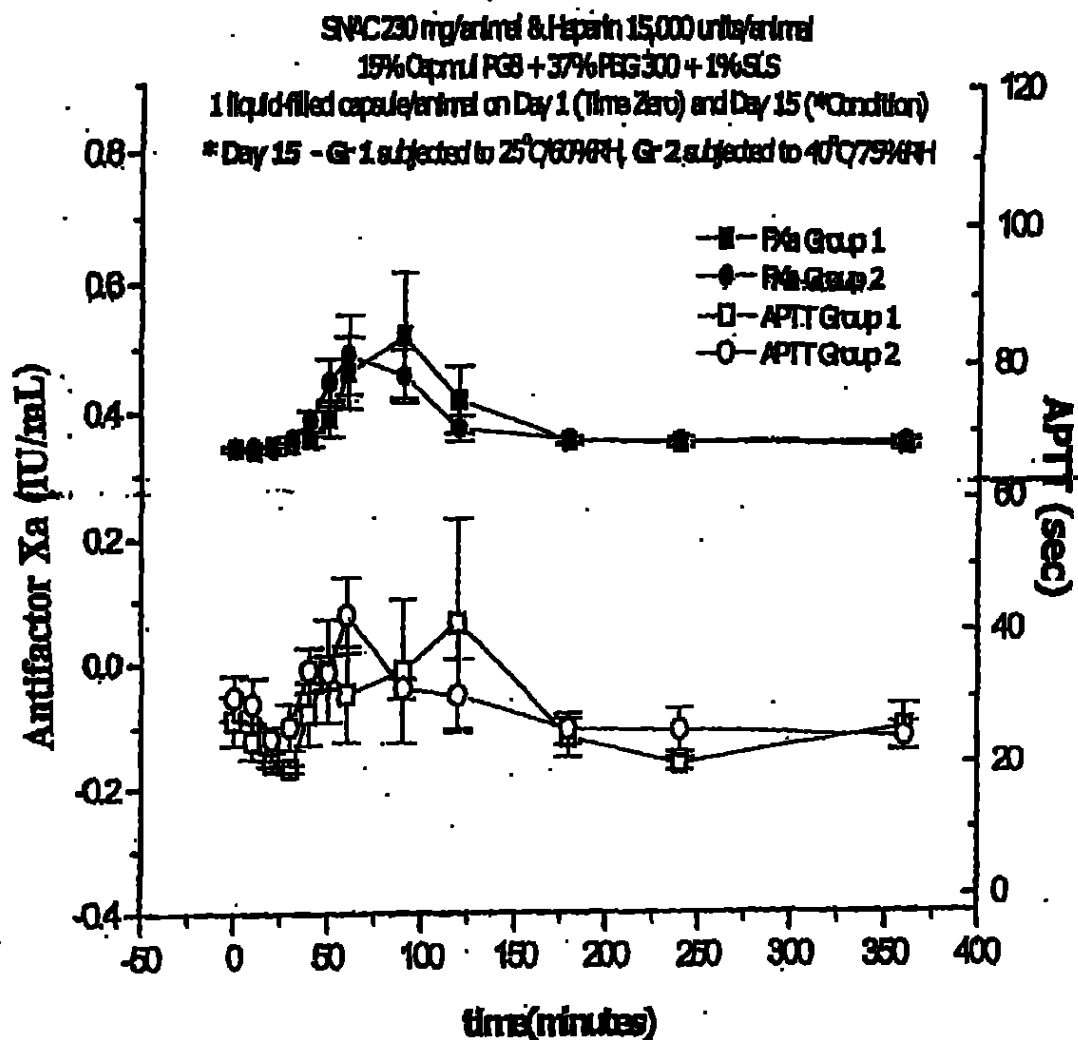


Figure 13

301

In-Vivo Stability of Semi-Solid Capsules at 25°C/60% RH

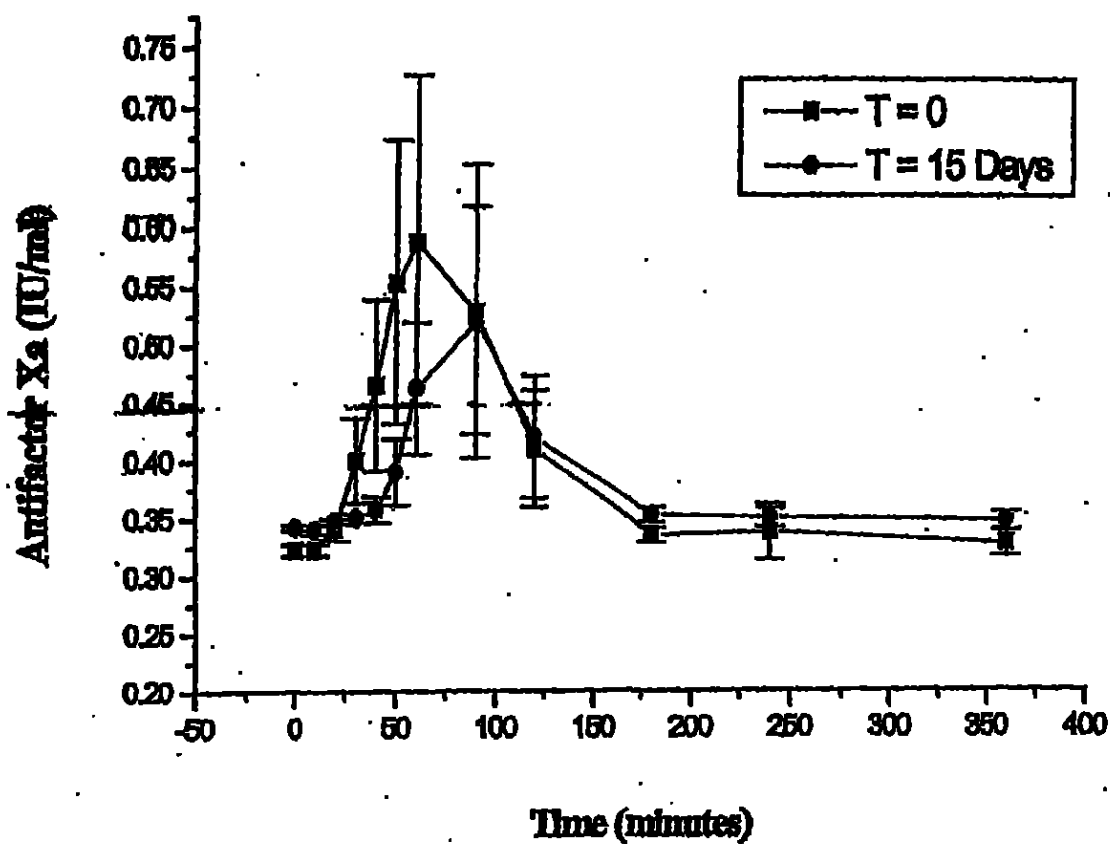


Figure 14

302

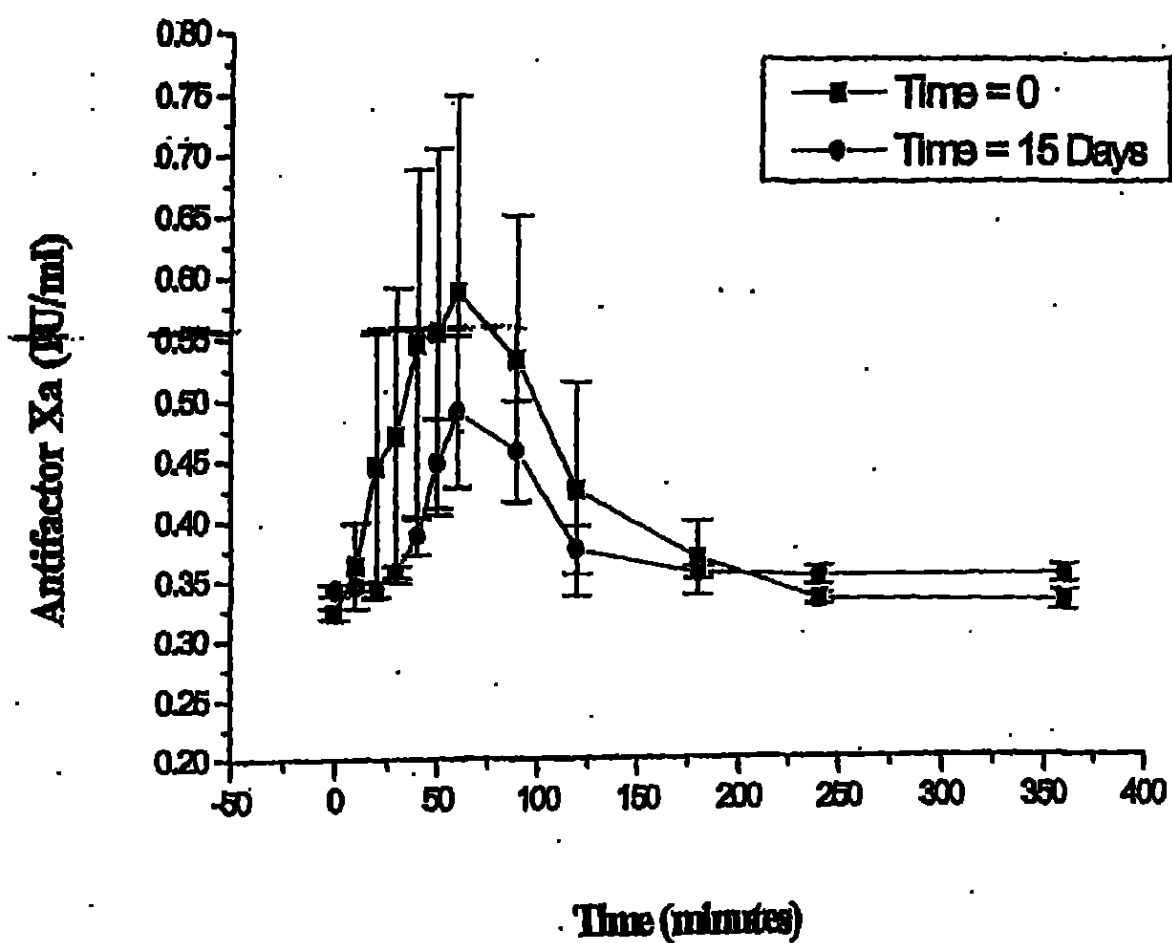
In-Vivo Stability of Semi-Solid Capsules at 40°C/75%RH

Figure 15

302

Mean (SD) aPTT (sec) over 480 Minutes

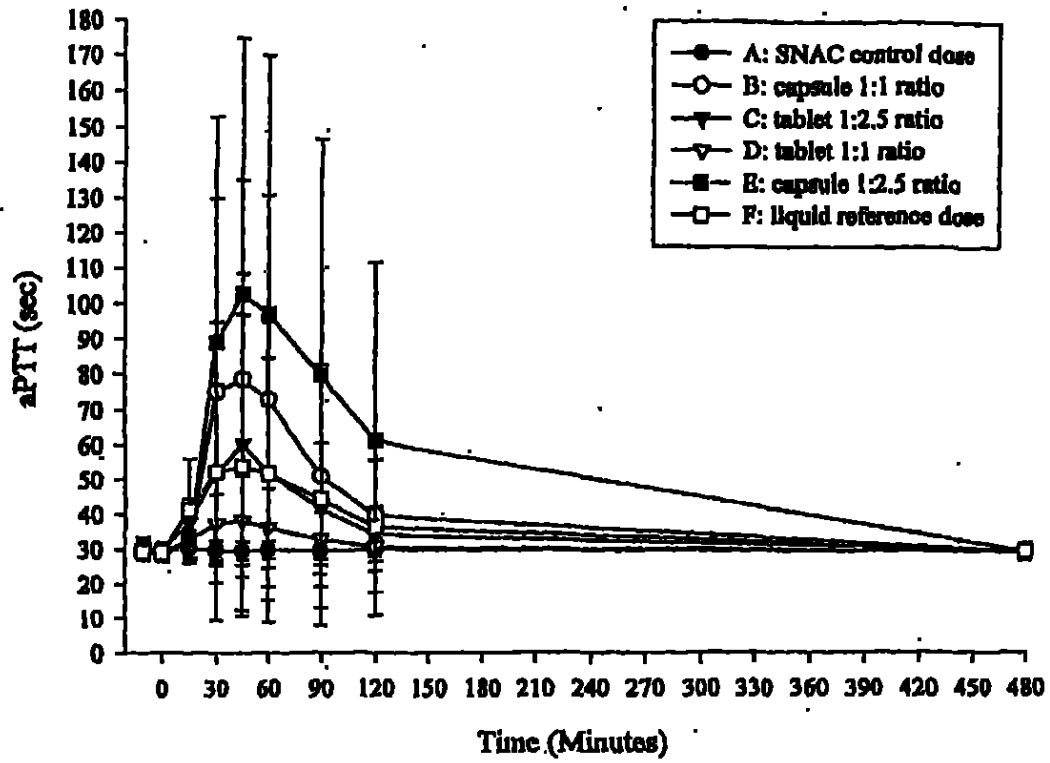
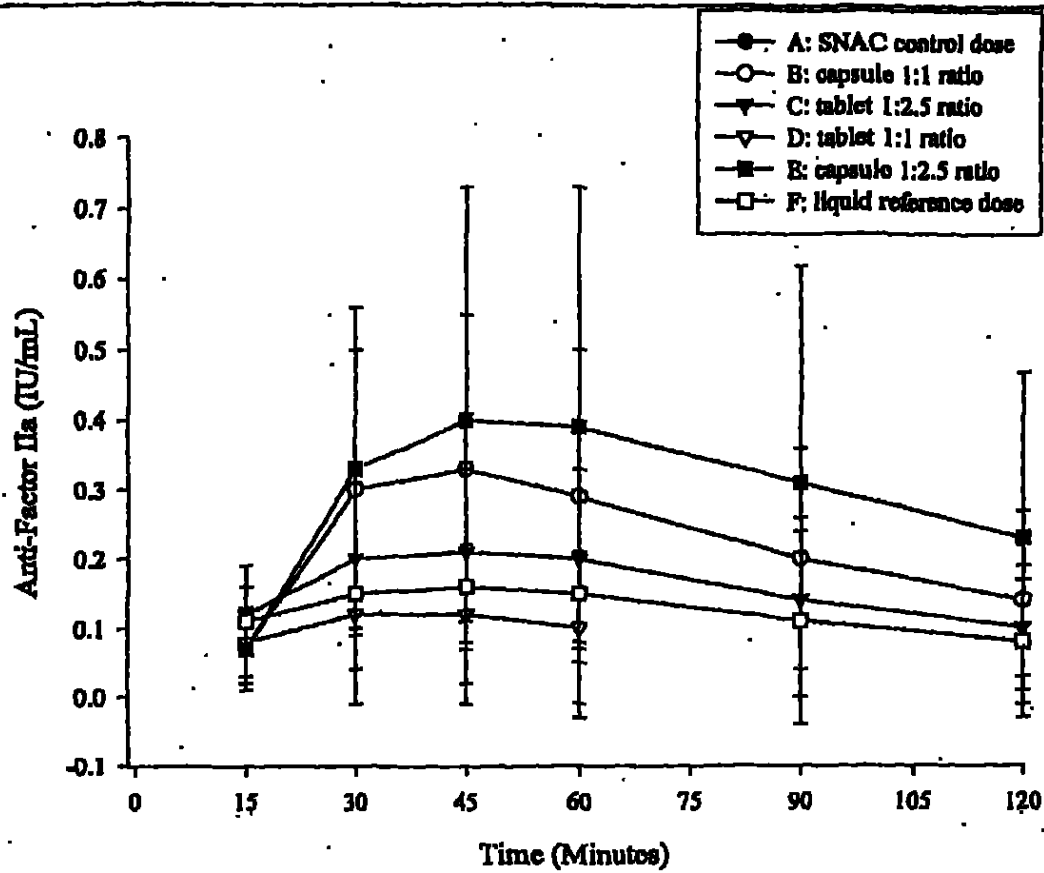


Figure 16

307

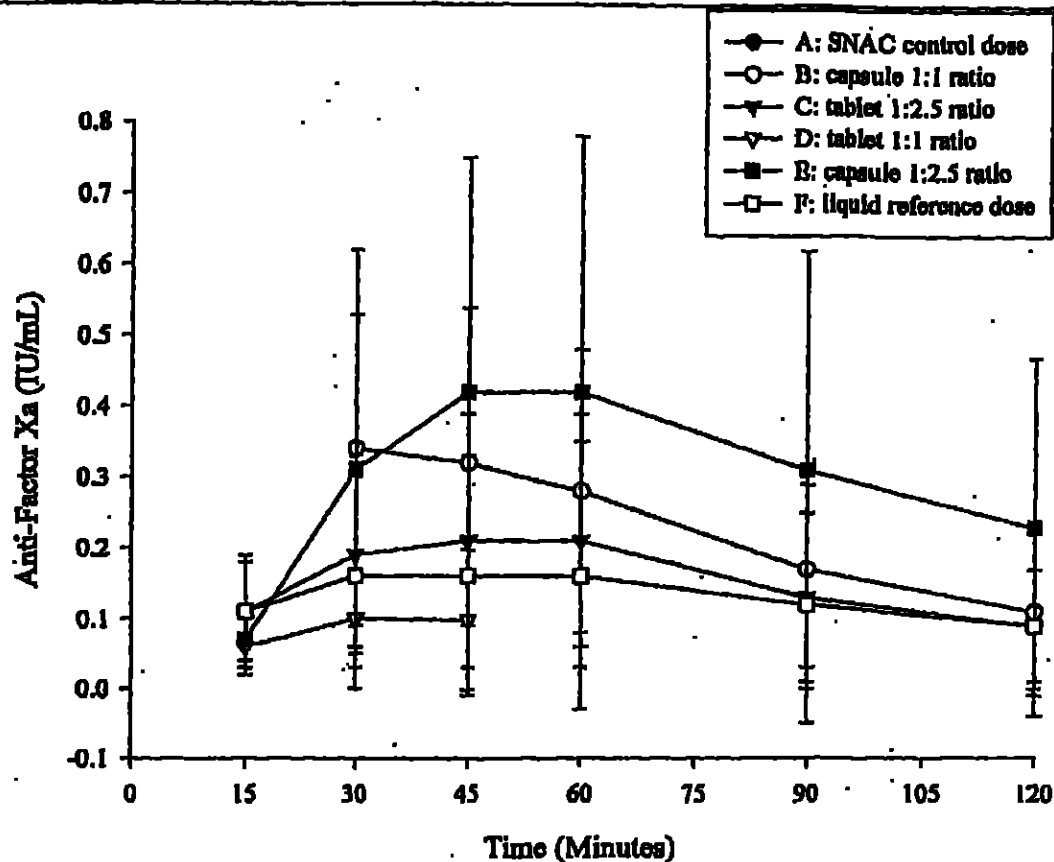
Mean (SD) Plasma Anti-Factor IIa Concentrations (IU/mL) over 120 Minutes



Note: Values below the limit of quantification (BLQ) of 0.05 IU/mL do not appear in the graph; values for Treatment A, SNAC control dose, were all BLQ and values at 3 hours post dose for all formulations were BLQ.

Figure 17

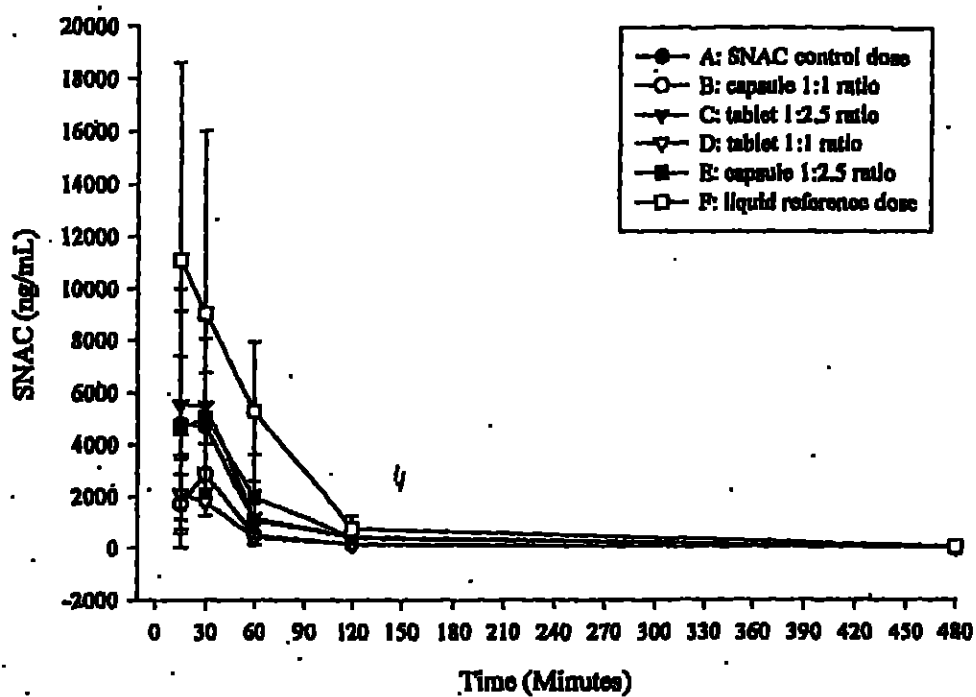
Mean (SD) Anti-Factor Xa Plasma Concentrations (IU/mL) over 120 Minutes



Note: Values below the limit of quantification (BLQ) of 0.05 IU/mL do not appear in the graph; values for Treatment A, SNAC control dose, were all BLQ and values at 8 hours post dose for all formulations were BLQ.

Figure 18

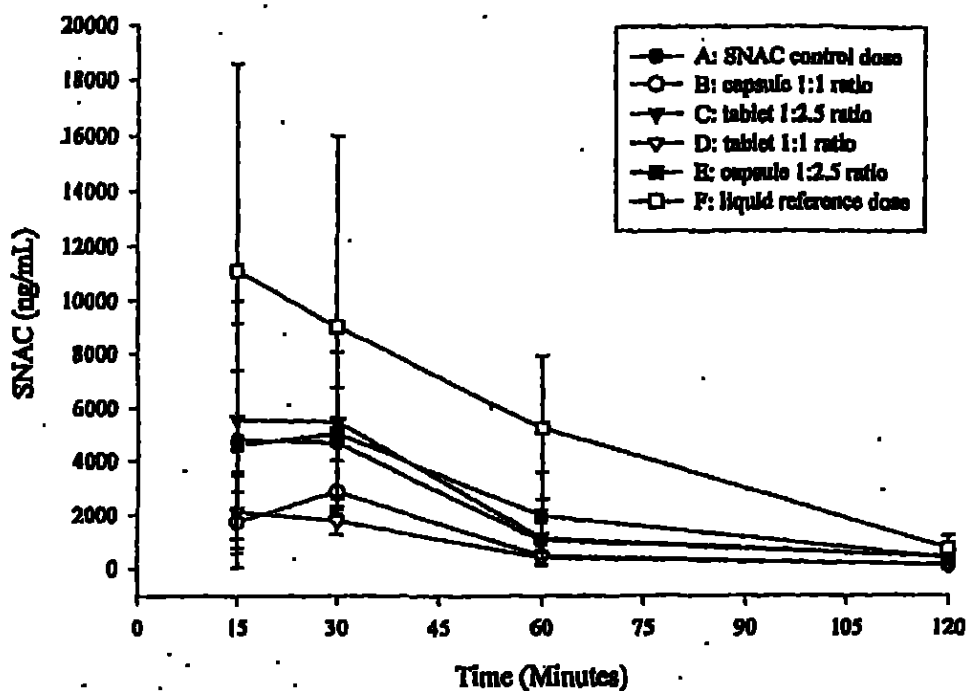
Mean (SD) SNAC Plasma Concentrations from Pre-Dose to 8 Hours



Note: Values below the limit of quantification (BLQ) of 5.0 ng/mL do not appear in the graph; values at 0 minutes pre-dose for all formulations were BLQ.

Figure 19

Mean (SD) SNAC Plasma Concentrations from Pre-Dose to 2 Hours



Note: Values below the limit of quantification (BLQ) of 5.0 ng/mL do not appear in the graph; values at 0 minutes pre-dose for all formulations were BLQ.

Figure 20

[Handwritten signature]

21/25

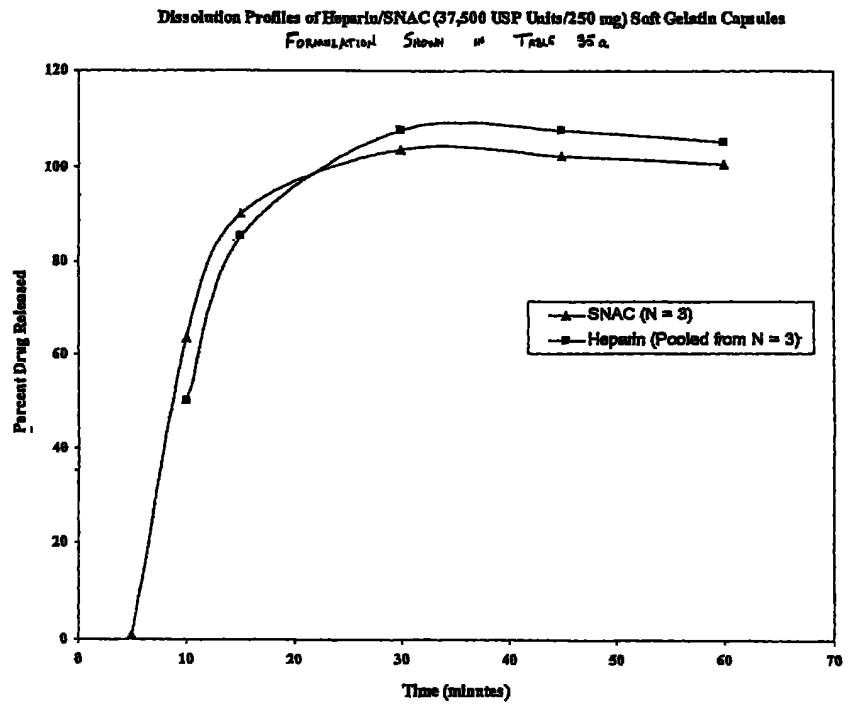


Figure 21

309

WFO 2005/107773

PCT/US2005/016012

30X

Dissolution Profiles of Heparin/SNAC (37,500 USP Units/250 mg) Soft Gelatin Capsules
Formulation #1 Subject 1 of Table 38b

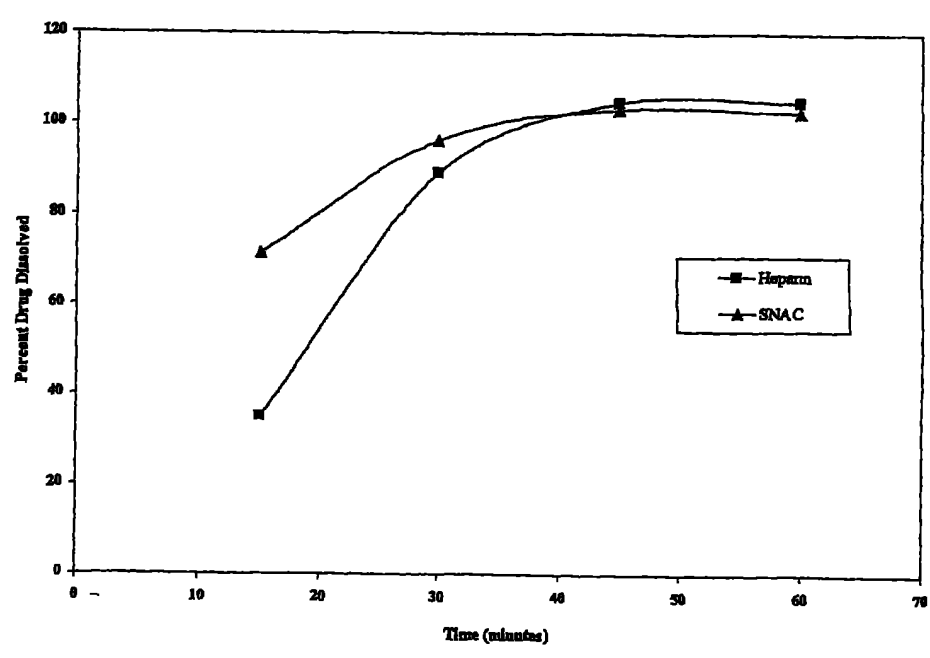


Figure 22

22/25

Heparin/SNAC (37,500 USP Units/250 mg) Soft Gelatin Capsules in dogs (N = 4)

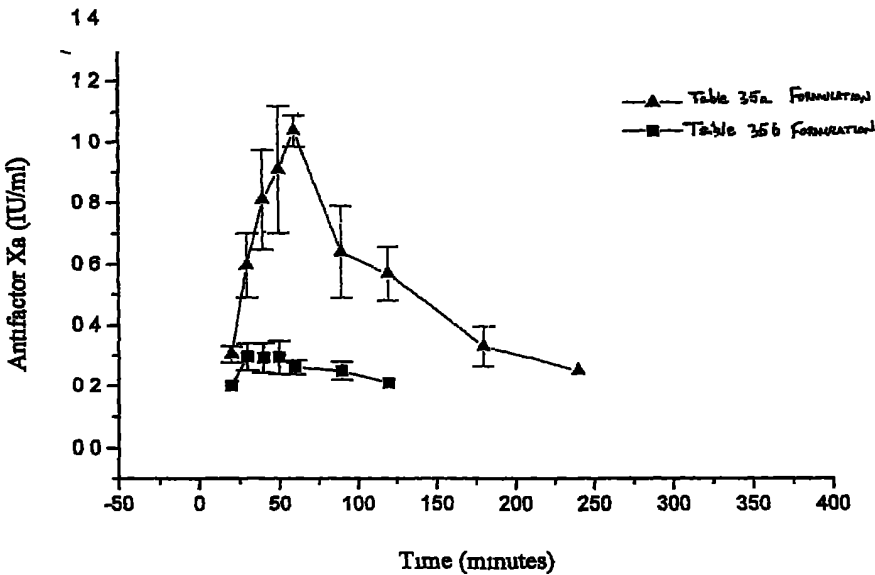


Figure 23

23/25

209

Heparin/SNAC (37,500 USP Units/250 mg) Soft Gelatin Capsules in Rhesus (N = 4)

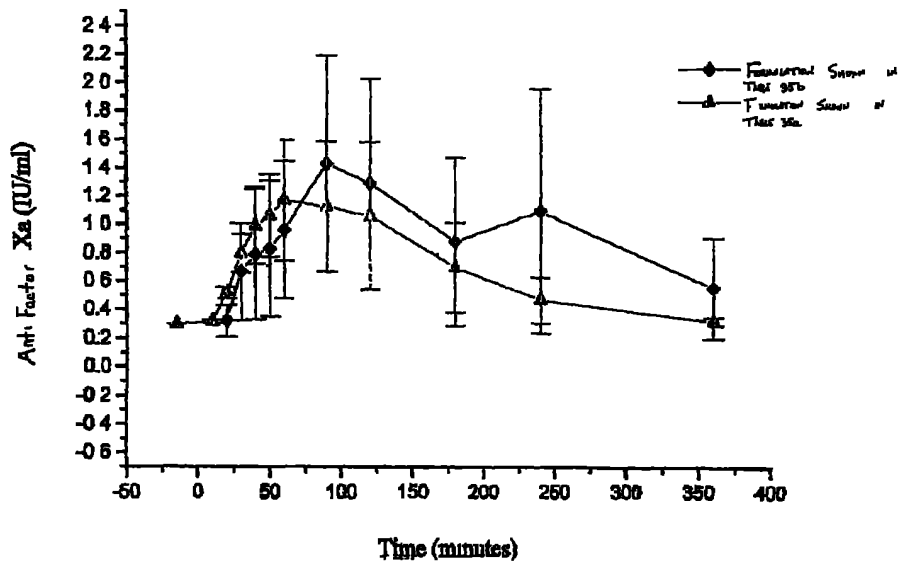
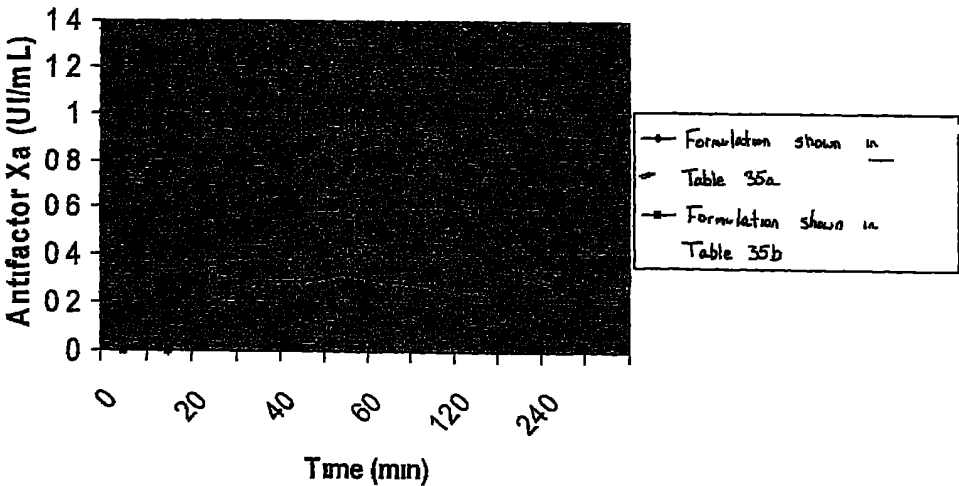


Figure 14

24/25

**Formulations Comparison Study
in Dogs
Mean Plasma Concentration-Time Profile**

24/25



311

Figure 25

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
S. PETER LUDWIG
DARBY & DARBY P.C.
P.O. BOX 5257
NEW YORK, NY 10108-5257

Due: February 18, 2006

Docketed on 1/23 by DP for

Docketed without file ☐

312 PCT

102.394

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF
THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT AND
THE WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL
SEARCHING AUTHORITY, OR THE DECLARATION

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

18 NOV 2005

Applicant's or agent's file references
2200880-WO0

FOR FURTHER ACTION See paragraphs 1 and 4 below

International application No.
PCT/US05/16012

International filing date
(day/month/year) 06 May 2005 (06.05.2005)

Applicant
EMISPHERE TECHNOLOGIES

1. ☒ The applicant is hereby notified that the international search report and the written opinion of the International Searching Authority have been established and are transmitted herewith.

Filing of amendments and statement under Article 19:

The applicant is entitled, if he so wishes, to amend the claims of the international application (see Rule 46):

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the international search report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70.

For more detailed instructions, see the notes on the accompanying sheet.

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

☐ the protest together with the decision thereon has been transmitted to the International Bureau together with the applicant's request to forward the texts of both the protest and the decision thereon to the designated Offices.

☐ no decision has been made yet on the protest; the applicant will be notified as soon as a decision is made.

4. Reminders

Shortly after the expiration of 18 months from the priority date, the international application will be published by the International Bureau. If the applicant wishes to avoid or postpone publication, a notice of withdrawal of the international application, or of the priority claim, must reach the International Bureau as provided in Rules 90bis.1 and 90bis.3, respectively, before the completion of the technical preparations for international publication.

The applicant may submit comments on an informal basis on the written opinion of the International Searching Authority to the International Bureau. The International Bureau will send a copy of such comments to all designated Offices unless an international preliminary examination report has been or is to be established. These comments would also be made available to the public but not before the expiration of 30 months from the priority date.

Within 19 months from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase until 30 months from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, within 20 months from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of 30 months (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

See the Annex to Form PCT/IB/301 and, for details about the applicable time limits, Office by Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II, National Chapters and the WIPO Internet site.

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Authorized officer

James O Wilson

Telephone No. 571-272-2908

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 2200880-W00	FOR FURTHER ACTION see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.	
International application No. PCT/US05/16012	International filing date (day/month/year) 06 May 2005 (06.05.2005)	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 06 May 2004 (06.05.2004)
Applicant EMISPHERE TECHNOLOGIES		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 2 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the Report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed.
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)

3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)

4. With regard to the title,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. With regard to the drawings,

a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. 25

- ☒ as suggested by the applicant.
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.

b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US05/16012

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC(7) : A61K 31/727

US CL : 514/56

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

U.S.: 514/56

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6,458,383 B2 (Chan et al) 01 Oct 2002 (01.10.2002), columns 6-7.	1-129

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

Special categories of cited documents:

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

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

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

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

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

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

31 August 2005 (31.08.2005)

Name and mailing address of the ISA/US

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450

Facsimile No. (703) 305-3230

Date of mailing of the international search report

18 NOV 2005

Authorized Officer

James C. Johnson

Telephone No. 571-272-2908

PATENT COOPERATION TREATY

316

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
S. PETER LUDWIG
DARBY & DARBY P.C.
P.O. BOX 5257
NEW YORK, NY 10150-5257

PCT

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing
(day/month/year) **18 NOV 2005**

Applicant's or agent's file reference

2200880-WO0

FOR FURTHER ACTION

See paragraph 2 below

International application No.

PCT/US05/16012

International filing date (day/month/year)

06 May 2005 (06.05.2005)

Priority date (day/month/year)

06 May 2004 (06.05.2004)

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

IPC(7): A61K 31/727 and US Cl.: 514/56

Applicant

EMISPHERE TECHNOLOGIES

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. (703) 305-3230

Date of completion of this opinion
31 August 2005 (31.08.2005)

Authorized officer
James O Wilson
Telephone No. 571-272-2908

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.

PCT/US05/16012

317

[Handwritten signature]

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

- ☐ a sequence listing
☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

- ☐ on paper
☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

- ☐ contained in the international application as filed.
☐ filed together with the international application in electronic form.
☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/16012

318

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)

Claims 1-129 YES

Claims NONE NO

Inventive step (IS)

Claims 1-129 YES

Claims NONE NO

Industrial applicability (IA)

Claims 1-129 YES

Claims NONE NO

2. Citations and explanations:

Claims 1-129 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the compounds in the manner claimed by the applicant. The prior art does not teach or fairly suggest the compounds and methods incorporating a substituted or unsubstituted alkenylene, arylene or arylalkylene.

Claims 1-129 the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

319

NOTES TO FORM PCT/ISA/220 (continued)

The letter must indicate the differences between the claims as filed and the claims as amended. It must, in particular, indicate, in connection with each claim appearing in the international application (it being understood that identical indications concerning several claims may be grouped), whether

- (i) the claim is unchanged;
- (ii) the claim is cancelled;
- (iii) the claim is new;
- (iv) the claim replaces one or more claims as filed;
- (v) the claim is the result of the division of a claim as filed.

The following examples illustrate the manner in which amendments must be explained in the accompanying letter:

1. [Where originally there were 48 claims and after amendment of some claims there are 51]:
"Claims 1 to 29, 31, 32, 34, 35, 37 to 48 replaced by amended claims bearing the same numbers; claims 30, 33 and 36 unchanged; new claims 49 to 51 added."
2. [Where originally there were 15 claims and after amendment of all claims there are 11]:
"Claims 1 to 15 replaced by amended claims 1 to 11."
3. [Where originally there were 14 claims and the amendments consist in cancelling some claims and in adding new claims]:
"Claims 1 to 6 and 14 unchanged; claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added." or
"Claims 7 to 13 cancelled; new claims 15, 16 and 17 added; all other claims unchanged."
4. [Where various kinds of amendments are made]:
"Claims 1-10 unchanged; claims 11 to 13, 18 and 19 cancelled; claims 14, 15 and 16 replaced by amended claim 14; claim 17 subdivided into amended claims 15, 16 and 17; new claims 20 and 21 added."

"Statement under Article 19(1)" (Rule 46.4)

The amendments may be accompanied by a statement explaining the amendments and indicating any impact that such amendments might have on the description and the drawings (which cannot be amended under Article 19(1)).

The statement will be published with the international application and the amended claims.

It must be in the language in which the international application is to be published.

It must be brief, not exceeding 500 words if in English or if translated into English.

It should not be confused with and does not replace the letter indicating the differences between the claims as filed and as amended. It must be filed on a separate sheet and must be identified as such by a heading, preferably by using the words "Statement under Article 19(1)."

It may not contain any disparaging comments on the international search report or the relevance of citations contained in that report. Reference to citations, relevant to a given claim, contained in the international search report may be made only in connection with an amendment of that claim.

Consequence if a demand for international preliminary examination has already been filed

If, at the time of filing any amendments and any accompanying statement, under Article 19, a demand for international preliminary examination has already been submitted, the applicant must preferably, at the time of filing the amendments (and any statement) with the International Bureau, also file with the International Preliminary Examining Authority a copy of such amendments (and of any statement) and, where required, a translation of such amendments for the procedure before that Authority (see Rules 55.3(a) and 62.2, first sentence). For further information, see the Notes to the demand form (PCT/IPEA/401).

Consequence with regard to translation of the international application for entry into the national phase

The applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the national phase, a translation of the claims as amended under Article 19 may have to be furnished to the designated/elected Offices, instead of, or in addition to, the translation of the claims as filed.

For further details on the requirements of each designated/elected Office, see the *PCT Applicant's Guide*, Volume II.

102-394.
320

PCT REQUEST The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.	For receiving Office use only	
	International Application No.	
	International Filing Date	
	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum) 2200880-WO0		
Box No. I TITLE OF INVENTION SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN		
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. 765 Old Saw Mill River Road Tarrytown, New York 10591 United States of America		Telephone No. (914) 593-8313 Facsimile No. (914) 593-8290 Teleprinter No. Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) MAJURU, Shingai 43 Prospect Street Brewster, New York 10509 United States of America		This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (if this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.		
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE, OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE		
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) LUDWIG, S. Peter Darby & Darby P.C. P.O. Box 5257 New York, New York 10150-5257 United States of America		Telephone No. (212) 527-7770 Facsimile No. (212) 753-6237 Teleprinter No. Agent's registration No. with the Office 25,351
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.		

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

SINGH, Brahma

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

DHOT, Nikhil
251 Town View Drive
Wappinger Falls, New York 12590
United States of America

This person is:

☐ applicant only☒ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☒ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)

This person is:

☐ applicant only☐ applicant and inventor☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of:

☐ all designated States☐ all designated States except the United States of America☐ the United States of America only☐ the States indicated in the Supplemental Box☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

Continuation of Box No. IV:

Barrison, Flynn, 53,970; Chmossy, Jason C., 54,781;
Collazo, Maria, 44,085; and Leoslar, Jay P., 41,151

1. *If, in any of the Boxes except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of Box No. ..." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:*
 - (i) *If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;*
 - (ii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (such) such name, the State(s) (number, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;*
 - (iii) *If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor-applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (such) such name, the State(s) (number, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;*
 - (iv) *If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box IV;*
 - (v) *If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.*
2. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated State concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(b)(iii) and 49b1a.1(a) or (b)).*
3. *If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(b)(iv) and 49b1a.1(c)).*

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection.
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection.
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection.

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the causing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in these and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Item	Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
			national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application: receiving Office
Item (1)	06 May 2004 (06.05.2004)	60/569,475	US		
Item (2)	19 May 2004 (19.05.2004)	60/572,679	US		
Item (3)	04 August 2004 (04.08.2004)	60/598,978	US		

- ☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

- ☒ all items ☐ item (1) ☐ item (2) ☐ item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code maybe used):

ISA /US

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- | | | |
|---|--|---|
| ☐ Box No. VIII (i) | Declaration as to the identity of the inventor | : |
| ☐ Box No. VIII (ii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent | : |
| ☐ Box No. VIII (iii) | Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application | : |
| ☐ Box No. VIII (iv) | Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) | : |
| ☐ Box No. VIII (v) | Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty | : |

Box No. IX CHECK LIST: LANGUAGE OF FILING																																																																																									
This international application contains: (a) in paper form, the following number of sheets: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 80%;">request (including declaration sheets)</td> <td style="width: 20%; text-align: right;">5</td> </tr> <tr> <td>description (including sequence listings and/or tables related thereto)</td> <td style="text-align: right;">94</td> </tr> <tr> <td>claims</td> <td style="text-align: right;">20</td> </tr> <tr> <td>abstract</td> <td style="text-align: right;">1</td> </tr> <tr> <td>drawings</td> <td style="text-align: right;">25</td> </tr> <tr> <td>Sub-total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">145</td> </tr> <tr> <td>sequence listings</td> <td></td> </tr> <tr> <td>tables related thereto</td> <td></td> </tr> <tr> <td colspan="2"><i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (f) below)</i></td> </tr> <tr> <td>Total number of sheets</td> <td style="text-align: right;">145</td> </tr> </table> (b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(I)) (I) ☐ sequence listings (II) ☐ tables related thereto (c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(II)) (I) ☐ sequence listings (II) ☐ tables related thereto Type and number of carriers (disks, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the ☐ sequence listing: ☐ tables related thereto: <i>(additional copies to be indicated under items 9(II) and/or 10(II), in right column)</i>	request (including declaration sheets)	5	description (including sequence listings and/or tables related thereto)	94	claims	20	abstract	1	drawings	25	Sub-total number of sheets	145	sequence listings		tables related thereto		<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (f) below)</i>		Total number of sheets	145	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item): <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">1.</td> <td style="width: 85%;">☒ fee calculation sheet</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">:</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">1</td> </tr> <tr> <td>2.</td> <td>☐ original separate power of attorney</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>3.</td> <td>☐ original general power of attorney</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>4.</td> <td>☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>5.</td> <td>☐ statement explaining lack of signature</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>6.</td> <td>☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>7.</td> <td>☐ translation of international application into (language):</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>8.</td> <td>☐ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>9.</td> <td>☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(II) ☐ (only where check-box (b)(I) or (c)(I) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings part mentioned in left column</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>10.</td> <td>tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802 (b-quater) only (and not as part of the international application)</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(II) ☐ (only where check-box (b)(II) or (c)(II) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802 (b-quater)</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td></td> <td>(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> <tr> <td>11.</td> <td>other (specify):</td> <td style="text-align: center;">:</td> <td></td> </tr> </table>	1.	☒ fee calculation sheet	:	1	2.	☐ original separate power of attorney	:		3.	☐ original general power of attorney	:		4.	☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:		5.	☐ statement explaining lack of signature	:		6.	☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:		7.	☐ translation of international application into (language):	:		8.	☐ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material	:		9.	☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:			(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:			(II) ☐ (only where check-box (b)(I) or (c)(I) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:			(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings part mentioned in left column	:		10.	tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:			(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802 (b-quater) only (and not as part of the international application)	:			(II) ☐ (only where check-box (b)(II) or (c)(II) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802 (b-quater)	:			(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:		11.	other (specify):	:	
request (including declaration sheets)	5																																																																																								
description (including sequence listings and/or tables related thereto)	94																																																																																								
claims	20																																																																																								
abstract	1																																																																																								
drawings	25																																																																																								
Sub-total number of sheets	145																																																																																								
sequence listings																																																																																									
tables related thereto																																																																																									
<i>(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (f) below)</i>																																																																																									
Total number of sheets	145																																																																																								
1.	☒ fee calculation sheet	:	1																																																																																						
2.	☐ original separate power of attorney	:																																																																																							
3.	☐ original general power of attorney	:																																																																																							
4.	☐ copy of general power of attorney; reference number, if any:	:																																																																																							
5.	☐ statement explaining lack of signature	:																																																																																							
6.	☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:																																																																																							
7.	☐ translation of international application into (language):	:																																																																																							
8.	☐ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material	:																																																																																							
9.	☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:																																																																																							
	(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:																																																																																							
	(II) ☐ (only where check-box (b)(I) or (c)(I) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:																																																																																							
	(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings part mentioned in left column	:																																																																																							
10.	tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:																																																																																							
	(I) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802 (b-quater) only (and not as part of the international application)	:																																																																																							
	(II) ☐ (only where check-box (b)(II) or (c)(II) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802 (b-quater)	:																																																																																							
	(III) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:																																																																																							
11.	other (specify):	:																																																																																							
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English																																																																																								
Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE <i>Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).</i>																																																																																									
By: _____ Emisphere Technologies, Inc.																																																																																									
For receiving Office use only <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 65%; border-bottom: 1px solid black;">1. Date of actual receipt of the purported international application:</td> <td rowspan="3" style="width: 35%; vertical-align: top; padding: 5px;"> 2. Drawings: ☐ received ☐ not received </td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):</td> </tr> <tr> <td style="border-bottom: 1px solid black;">5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /</td> <td style="border-bottom: 1px solid black;">6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.</td> </tr> </table>			1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received ☐ not received	3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:	4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):	5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.																																																																																	
1. Date of actual receipt of the purported international application:	2. Drawings: ☐ received ☐ not received																																																																																								
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:																																																																																									
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):																																																																																									
5. International Searching Authority (if two or more are competent): ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.																																																																																								
For International Bureau use only Date of receipt of the record copy by the International Bureau: _____																																																																																									

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

2200880-W00

Applicant

Emisphere Technologies, Inc.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300.00 T

2. SEARCH FEE 1,000.00 S

International search to be carried out by US
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where item (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 145
Where item (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets

☐ first 30 sheets 1,211.00 ☐

☐ $\frac{115}{\text{number of sheets in excess of 30}} \times \frac{13.00}{\text{fee per sheet}} = 1,495.00$ ☐

☐ additional component (only if response filing and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(4)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(4)(ii):

$400 \times \frac{\text{fee per sheet}}{\text{fee per sheet}} =$ ☐

Add amounts entered at 1, 2 and 3 and enter total at 4. 2,706.00 1

(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at 1 is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 60.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE \$ 4,066.00

Add amounts entered at 1, 2, 3 and 4, and enter total in the TOTAL box

TOTAL

MODE OF PAYMENT

☐ authorization to charge deposit account (see below)

☐ postal money order

☐ cash

☐ coupons

☒ cheque

☐ bank draft

☐ revenue stamps

☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving office are permitted. Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office NO/ US

Deposit Account No: 04-0100

Date: May 6, 2005

Name: S. Peter Ludwig

Signature: [Signature]

ATTY REVIEWED

From the INTERNATIONAL BUREAU

DATE:

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 28 June 2005 (28.06.2005)	To: LUDWIG, S., Peter Darby & Darby P.C. P.O. Box 5257 New York, NY 10150-5257 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
Applicant's or agent's file reference 2200880-WOO	
International application No. PCT/US2005/016012	IMPORTANT NOTIFICATION
International publication date (day/month/year)	International filing date (day/month/year) 06 May 2005 (06.05.2005)
	Priority date (day/month/year) 06 May 2004 (06.05.2004)
Applicant EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. et al	

- By means of this Form, which replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents, the applicant is hereby notified of the date of receipt by the International Bureau of the priority document(s) relating to all earlier application(s) whose priority is claimed. Unless otherwise indicated by the letters "NR", in the right-hand column or by an asterisk appearing next to a date of receipt, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
- (If applicable) The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which, on the date of mailing of this Form, had not yet been received by the International Bureau under Rule 17.1(a) or (b). Where, under Rule 17.1(a), the priority document must be submitted by the applicant to the receiving Office or the International Bureau, but the applicant fails to submit the priority document within the applicable time limit under that Rule, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
- (If applicable) An asterisk (*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b) (the priority document was received after the time limit prescribed in Rule 17.1(a) or the request to prepare and transmit the priority document was submitted to the receiving Office after the applicable time limit under Rule 17.1(b)). Even though the priority document was not furnished in compliance with Rule 17.1(a) or (b), the International Bureau will nevertheless transmit a copy of the document to the designated Offices, for their consideration. In case such a copy is not accepted by the designated Office as the priority document, Rule 17.1(c) provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

Priority date	Priority application No.	Country or regional Office or PCT receiving Office	Date of receipt of priority document
06 May 2004 (06.05.2004)	60/589,475	US	13 June 2005 (13.06.2005)
19 May 2004 (19.05.2004)	60/572,679	US	13 June 2005 (13.06.2005)
04 August 2004 (04.08.2004)	60/598,978	US	13 June 2005 (13.06.2005)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer

S. Mandallaz

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Facsimile No. (41-22) 338.89.95

Telephone No. +41 22 338 9661

Form PCT/IB/304 (January 2004)

CHV2LNZB

**DARBY &
DARBY**

PROFESSIONAL
CORPORATION

INTELLECTUAL PROPERTY LAW

NEW YORK
805 THIRD AVENUE
NEW YORK, NY 10022-7313
TEL 212.527.7700
FAX 212.527.7701

SEATTLE
1191 SECOND AVENUE
SEATTLE, WA 98101-3404
TEL 206.262.8900
FAX 206.262.8901

January 19, 2006

Reference: 2200880-WO0

102-394
327
FLYNN BARRISON
ASSISTANT PATENT SERVICES MANAGER
REGISTERED PATENT AGENT
212.527.7748
fbarrison@darbylaw.com

[Handwritten signature]

VIA FACSIMILE 011 41 22 910 06 10 (2 Pages)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
Switzerland

Re: **International Application No. PCT/US2005/016012**
International Filing Date: May 6, 2005
Applicant: Emsphere Technologies, Inc. et al.
For: SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN

REQUEST FOR THE RECORDATION OF CHANGES UNDER PCT RULE
92 bis

Sir:

The Applicant requests that the following changes be made of record for the above-identified application. Please correct the following bolded information:

MAJURU, Shingai
2 Blaney Road
Brewster, New York 10509
United States of America
Citizenship: Zimbabwe

SINGH, Brahma
87-06 169th Street
Jamaica, New York 11432
United States of America
Citizenship: India

DHOOT, Nikhil
251 Town View Drive
Wappingers Falls, New York 12590
United States of America
Citizenship: India

DARBY &
DARBY

International Bureau of WIPO
January 19, 2006
Page 2

~~328~~ 328

The International Bureau is respectfully requested to record these changes under
PCT Rule 92 *bis*.

Respectfully Submitted,



Flynn Barrison
Agent for Applicants
Registration No. 53,970

October 25, 2006

FLYNN HARRISON
ASSISTANT PATENT SERVICES MANAGER
REGISTERED PATENT AGENT
(212) 527-7748
FHARRISON@DAISYLAW.COM

329

Reference: 2200880-WO0

VIA FACSIMILE 011 41 22 733 5428
CONFIRMATION VIA FEDERAL EXPRESS

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Re: International Application No. PCT/US2005/016012
International Filing Date: 06 May 2005 (06.05.2005)
Applicants: Emisphere Technologica, Inc. et al.
For SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN

**REQUEST FOR THE RECORDING OF A CHANGE
OF INVENTOR INFORMATION PURSUANT TO PCT RULE 92^{ter}**

Sir:

Applicants respectfully request that the address for Applicant/Inventor
DHOOT, Nikhil be updated as follows:

DHOOT, Nikhil
Sakar, RL-150, Milap Nagar
MIDC Residential Zone
Dombivli (East), India 421 203

State of nationality: IN
State of residence: IN

In addition, we have identified an error in the International Bureau's
record of the Applicant's address. Although EMISHPHERE TECHNOLOGIES
INC.'s address was identified as "765 Old Saw Mill River Road" on the PCT
Request, Publication No. WO 2005/107773 identifies the address as "765 Old
Saw Mill Road" (with "River" omitted). Copies of the PCT Request as filed
and of the cover page of WO 2005/107773 are attached for your reference.
Applicants respectfully request that the International Bureau's records be
updated so that the EMISHPHERE TECHNOLOGIES INC.'s full address is
listed.

The International Bureau of WIPO
October 25, 2006
Page 2

329 330

Please record these changes and send Notifications of the Recording of a Change to all designated offices, with a copy to the undersigned. In view of the 06 November 2006 (06.11.2006) deadline for National/Regional Phase entry, Applicants respectfully request that this Change be recorded immediately.

Respectfully submitted,



Flynn Barrison
Agent for Applicants

FB:dgh

330 102.394 531

PCT REQUEST The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty.	For receiving Office use only	
	International Application No.	
	International Filing Date	
	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
Applicant's or agent's file reference (if desired) (12 characters maximum)		2200880-WOO
Box No. I TITLE OF INVENTION SOLID DOSAGE FORM OF WETTED HEPARIN		
Box No. II APPLICANT ☐ This person is also inventor		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)		Telephone No. (914) 593-8313
EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC. 765 Old Saw Mill River Road Tarrytown, New York 10591 United States of America		Facsimile No. (914) 593-8290
		Teleprinter No.
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US		State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☒ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence (if no State of residence is indicated below.)		This person is:
MAJURU, Shingai 43 Prospect Street Brewster, New York 10509 United States of America		☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)
		Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality:		State (that is, country) of residence:
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box		
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on a continuation sheet.		
Box No. IV AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE		
The person identified below is hereby/has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as: ☒ agent ☐ common representative		
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)		Telephone No. (212) 527-7770
LUDWIG, S. Peter Darby & Darby P.C. P.O. Box 5257 New York, New York 10150-5257 United States of America		Facsimile No. (212) 753-6237
		Teleprinter No.
		Agent's registration No. with the Office 25,351
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.		

331

332

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

SINGH, Brahma

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

DHOOT, Nikhil
251 Town View Drive
Wappinger Falls, New York 12590
United States of America

This person is:

- ☐ applicant only
☒ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.)

This person is:

- ☐ applicant only
☐ applicant and inventor
☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.)

Applicant's registration No. with the Office

State (that is, country) of nationality:

State (that is, country) of residence:

This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box

☐ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.

Supplemental Box *If the Supplemental Box is not used, this sheet should not be included in the request.*

1. If, in any of the Boxes except Boxes Nos. VIII(i) to (v) for which a special continuation box is provided, the space is insufficient to furnish all the information: in such case, write "Continuation of box No." (indicate the number of the Box) and furnish the information in the same manner as required according to the captions of the Box in which the space was insufficient, in particular:

Continuation of Box No. IV:

Barrison, Flynn, 53,970; Chorney, Jason C., 54,781;
Collazo, Marie, 44,085; and Lessler, Jay P., 41,151

- (i) If more than two persons are to be indicated as applicants and/or inventors and no "continuation sheet" is available: in such case, write "Continuation of Box No. III" and indicate for each additional person the same type of information as required in Box No. III. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below;
- (ii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the indication "the States indicated in the Supplemental Box" is checked: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the applicant(s) involved and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is applicant;
- (iii) If, in Box No. II or in any of the sub-boxes of Box No. III, the inventor or the inventor/applicant is not inventor for the purposes of all designated States or for the purposes of the United States of America: in such case, write "Continuation of Box No. II" or "Continuation of Box No. III" or "Continuation of Boxes No. II and No. III" (as the case may be), indicate the name of the inventor(s) and, next to (each) such name, the State(s) (and/or, where applicable, ARIPO, Eurasian, European or OAPI patent) for the purposes of which the named person is inventor;
- (iv) If, in addition to the agent(s) indicated in Box No. IV, there are further agents: in such case, write "Continuation of Box No. IV" and indicate for each further agent the same type of information as required in Box IV;
- (v) If, in Box No. VI, there are more than three earlier applications whose priority is claimed: in such case, write "Continuation of Box No. VI" and indicate for each additional earlier application the same type of information as required in Box No. VI.
2. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in certain designated States, as an application for a patent of addition, certificate of addition, inventor's certificate of addition or utility certificate of addition: in such a case, write the name or two-letter code of each designated States concerned and the indication "patent of addition," "certificate of addition," "inventor's certificate of addition" or "utility certificate of addition," the number of the parent application or parent patent or other parent grant and the date of grant of the parent patent or other parent grant or the date of filing of the parent application (Rules 4.11(a)(iii) and 49bis.1(a) or (b)).
3. If the applicant intends to make an indication of the wish that the international application be treated, in the United States of America, as a continuation or continuation-in-part of an earlier application: in such a case, write "United States of America" or "US" and the indication "continuation" or "continuation-in-part" and the number and the filing date of the parent application (Rules 4.11(a)(iv) and 49bis.1(d)).

Box No. V DESIGNATIONS

The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.

However,

- ☐ DE Germany is not designated for any kind of national protection.
- ☐ KR Republic of Korea is not designated for any kind of national protection.
- ☐ RU Russian Federation is not designated for any kind of national protection.

(The check-boxes above may be used to exclude (irrevocably) the designations concerned in order to avoid the causing of the effect, under the national law, of an earlier national application from which priority is claimed. See the Notes to Box No. V as to the consequences of such national law provisions in those and certain other States.)

Box No. VI PRIORITY CLAIM

The priority of the following earlier application(s) is hereby claimed:

Filing date of earlier application (day/month/year)	Number of earlier application	Where earlier application is:		
		national application: country or Member of WTO	regional application: * regional Office	international application receiving Office
Item (1) 06 May 2004 (06.05.2004)	60/569,475	US		
Item (2) 19 May 2004 (19.05.2004)	60/572,679	US		
Item (3) 04 August 2004 (04.08.2004)	60/598,978	US		

☐ Further priority claims are indicated in the Supplemental Box.

The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) (only if the earlier application was filed with the Office which for the purposes of this international application is the receiving Office) identified above as:

☒ all items ☐ Item (1) ☐ Item (2) ☐ Item (3) ☐ other, see Supplemental Box

* Where the earlier application is an ARIPO application, indicate at least one country party to the Paris Convention for the Protection of Industrial Property or one Member of the World Trade Organization for which that earlier application was filed (Rule 4.10(b)(ii)).

Box No. VII INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

Choice of International Searching Authority (ISA) (if two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the Authority chosen; the two-letter code may be used):

ISA/US

Request to use results of earlier search; reference to that search (if an earlier search has been carried out by or requested from the International Searching Authority):

Date (day/month/year)

Number

Country (or regional Office)

Box No. VIII DECLARATIONS

The following declarations are contained in Boxes Nos. VIII (i) to (v) (mark the applicable check-boxes below and indicate in the right column the number of each type of declaration):

Number of declarations

- ☐ Box No. VIII (i) Declaration as to the identity of the inventor :
- ☐ Box No. VIII (ii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent :
- ☐ Box No. VIII (iii) Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application :
- ☐ Box No. VIII (iv) Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America) :
- ☐ Box No. VIII (v) Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty :

Box No. IX CHECK LIST; LANGUAGE OF FILING

This international application contains:	This international application is accompanied by the following item(s) (mark the applicable check-boxes below and indicate in right column the number of each item):	Number of items
(a) In paper form, the following number of sheets:	1. ☒ fee calculation sheet	1
request (including declaration sheets) : 5	2. ☐ original separate power of attorney	:
description (excluding sequence listings and/or tables related thereto) : 94	3. ☐ original general power of attorney	:
claims : 20	4. ☐ copy of general power of attorney, reference number, if any:	:
abstract : 1	5. ☐ statement explaining lack of signature	:
drawings : 25	6. ☐ priority document(s) identified in Box No. VI as item(s):	:
Sub-total number of sheets : 145	7. ☐ translation of international application into (language):	:
sequence listings :	8. ☐ separate indications concerning deposited microorganisms or other biological material	:
tables related thereto :	9. ☐ sequence listing in computer readable form (indicate type and number of carriers)	:
(for both, actual number of sheets if filed in paper form, whether or not also filed in computer readable form; see (c) below)	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Rule 13ter only (and not as part of the international application)	:
Total number of sheets : 145	(ii) ☐ (only where check-box (b)(i) or (c)(i) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Rule 13ter	:
(b) ☐ only in computer readable form (Section 801(a)(i))	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the sequence listings part mentioned in left column	:
(i) ☐ sequence listings	10. tables in computer readable form related to sequence listing (indicate type and number of carriers)	:
(ii) ☐ tables related thereto	(i) ☐ copy submitted for the purposes of international search under Section 802 (b-quarter) only (and not as part of the international application)	:
(c) ☐ also in computer readable form (Section 801(a)(ii))	(ii) ☐ (only where check-box (b)(ii) or (c)(ii) is marked in left column) additional copies including, where applicable, the copy for the purposes of international search under Section 802 (b-quarter)	:
(i) ☐ sequence listings	(iii) ☐ together with relevant statement as to the identity of the copy or copies with the tables mentioned in left column	:
(ii) ☐ tables related thereto	11. other (specify):	:
Type and number of carriers (diskette, CD-ROM, CD-R or other) on which are contained the		
☐ sequence listing:		
☐ tables related thereto:		
(additional copies to be indicated under items 9(ii) and/or 10(ii), in right column)		
Figure of the drawings which should accompany the abstract:	Language of filing of the international application: English	

Box No. X SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the request).

By:
Enisphere Technologies, Inc.

For receiving Office use only		For International Bureau use only	
1. Date of actual receipt of the purported international application:		2. Drawings:	
3. Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application:		☐ received:	
4. Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2):		☐ not received:	
5. International Searching Authority (if two or more are competent):	ISA /	6. ☐ Transmittal of search copy delayed until search fee is paid.	
Date of receipt of the record copy by the International Bureau:			

336

330

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Request

For receiving Office use only

International Application No.

Date stamp of the receiving Office

Applicant's or agent's
file reference

2200880-W00

Applicant

Emisphere Technologies, Inc.

CALCULATION OF PRESCRIBED FEES

1. TRANSMITTAL FEE 300.00 T

2. SEARCH FEE 1,000.00 S

International search to be carried out by US
(If two or more International Searching Authorities are competent to carry out the international search, indicate the name of the Authority which is chosen to carry out the international search.)

3. INTERNATIONAL FILING FEE

Where item (b) and/or (c) of Box No. IX apply, enter Sub-total number of sheets } 145
Where item (b) and (c) of Box No. IX do not apply, enter Total number of sheets

☐ first 30 sheets 1,211.00 ☐

☒ $\frac{115}{\text{number of sheets in excess of 30}} \times \frac{13.00}{\text{fee per sheet}} = 1,495.00$ ☐

☐ additional component (only if sequence listing and/or tables related thereto are filed in computer readable form under Section 801(p)(i), or both in that form and on paper, under Section 801(p)(ii):

$400 \times \frac{\text{fee per sheet}}{\text{fee per sheet}} =$ ☐

Add amounts entered at 1, 2 and 3 and enter total at 1 2,706.00 I
(Applicants from certain States are entitled to a reduction of 75% of the international fee. Where this applicant is (or all applicants are) so entitled, the total to be entered at 1 is 25% of the international filing fee.)

4. FEE FOR PRIORITY DOCUMENT (if applicable) 60.00 P

5. TOTAL FEES PAYABLE \$ 4,066.00
Add amounts entered at T, S, I and P, and enter total in the TOTAL box

MODE OF PAYMENT

☐ authorization to charge deposit account (see below) ☐ postal money order ☐ cash ☐ coupons
☒ cheque ☐ bank draft ☐ revenue stamps ☐ other (specify):

AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) DEPOSIT ACCOUNT

(This mode of payment may not be available at all receiving Offices)

☐ Authorization to charge the total fees indicated above.

☒ This check-box may be marked only if the conditions for deposit accounts of the receiving office so permit. Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.

☐ Authorization to charge the fee for priority document.

Receiving Office: RO/ US

Deposit Account No.: 04-0100

Date: May 6, 2005

Name: S. Peter Ludwig

Signature: [Signature]

333

PETITORIO

S: 102.394



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 08-122571- -00000-0000
Fec: 2006-12-05 16:11:01 Dep. 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYS
Eve: 378 FASE NACIONAL
Act: 411 PRESENTACION Folio: 335

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1 SOLICITUD DE:

☒ Patente de invención.

☐ Patente de Modelo de Utilidad.

☒ Capítulo I.

☐ Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: EMISPHERE TECHNOLOGIES, INC.

Dirección: 765 Old Saw Mill River Road, Tarrytown,
New York 10591, Estados Unidos de América

Lugar de Constitución: Estados Unidos

Teléfono:

Fax:

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: JUAN PABLO CADENA SARMIENTO

Dirección: Cra. 7 No. 71-21 Torre B - Piso 4

Teléfono: 744-2200

Fax: 742-2200

E-mail:

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 80.410.337 TP 57492

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: Majuru Shingai, Brahma Sing, Nikhil Dhoot

Dirección: 2 Blaney Road, Brewster, NY 10509 (US); 87-06 169th Street, Jamaica,
NY 11432 (US); Sakar, RL-150, Milap Nagar, MIDC Residencial Zone, Dombivli
(East), 421 203 (IN) (Respectivamente)

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos e India (Respectivamente)

5 PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/016012 Fecha 06-05-2005

Publicación Internacional No. WO 2005/107773 A2 Fecha 17-11-2005

Título (54): FORMA DE DOSIFICACIÓN SÓLIDA DE HEPARINA HÚMEDA

7 Clasificación Internacional (51)

A61K31/127. // A61P7/02

8 Prioridad

SI ☒

NO ☐

(33) País de Origen

US

US

US

(32) Fecha

06-05-2004

19-05-2004

04-08-2004

(31) Número de Solicitud

60/569,475

60/572,679

60/598,978

9 Comprobante de pago No. 06-76.640

Fecha 05-12-2006

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

2020-F06 (01-11-15)

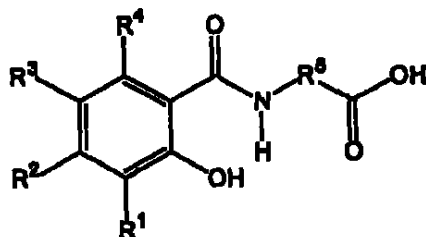
REIVINDICACIONES

1. La composición farmacéutica sólida, que comprende:

- (a) un agente de suministro; y
- (b) heparina húmeda.

2. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 1,

en donde el agente de suministro es



en donde

R^1 , R^2 , R^3 y R^4 son independientemente hidrógeno, -OH, -NR⁶R⁷, halógeno, alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, o alcoxi de 1 a 4 átomos de carbono;

R^5 es un alquileo de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquenileno de 2 a 16 átomos de carbono sustituido o insustituido, alquil(arileno) de 1 a 12 átomos de carbono sustituido o insustituido, o aril(alquileo de 1 a 12 átomos de carbono) sustituido o insustituido; y

R^6 y R^7 son independientemente hidrógeno, oxígeno, o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

3. La composición farmacéutica sólida de la reivindicación 2, en donde el agente de suministro se selecciona del ácido N-(8-[2-hidroxibenzoil]-amino)caprílico, ácido N-(10-[2-



REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION

[☒]

MODELO DE UTILIDAD

[]

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [☒]
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [☒]
- ◆ Descripción de la invención [☒]
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes [☒]
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [☒]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

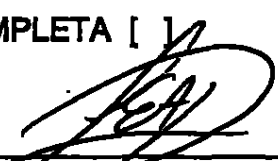
INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha 05 DIC. 2006

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@slc.gov.co
www.slc.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
CADENA SARMIENTO JUAN PABLO

REFERENCIA	Radicación No.	6 122571
	Solicitud internacional	PCT/US2005/016012
	Fecha inicio fase nacional	06/12/2006
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1892

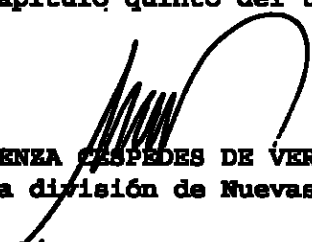
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CASPEIDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB. 2007 a las 10:00 horas.
lerazo