



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 155**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01) **A61K 31/616** (2006.01)
A61K 31/205 (2006.01) **A61P 9/00** (2006.01)
A61P 1/00 (2006.01) **A61P 3/10** (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01) **A61P 35/00** (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02779843 .8**

96 Fecha de presentación : **25.11.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1569692**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **07.09.2005**

54

Título: **Composiciones de betaína y ácido acetilsalicílico.**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.08.2011

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.08.2011

73

Titular/es: **Jallal Messadek**
2, place des Béguinages
4000 Liège, BE
Rachid Ennamany

72

Inventor/es: **Messadek, Jallal;**
Ennamany, Rachid y
Thiry, Michel

74

Agente: **Álvarez López, Fernando**

ES 2 364 155 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composiciones de betaína y ácido salicílico

5 OBJETO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a la combinación farmacéutica que comprende al menos:

- 10 - Un primer compuesto seleccionado entre el grupo constituido por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, sales farmacéuticas de los mismos, y
 - Un segundo compuesto seleccionado del grupo formado por glicina betaína anhidra y monohidrato de la glicina betaína con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto y en una cantidad que al menos quintuple en peso la otra cantidad, calculada como el peso acetilsalicílico, de dicho compuesto.

15 Además, la invención se refiere a la composición farmacéutica que comprende un betaína y una aspirina en una formulación donde la betaína y la aspirina están formuladas juntas en una comprimido de dos capas, la aspirina se encuentra en una primera capa, y la betaína se halla en una segunda capa en una cantidad que al menos triplique la cantidad de aspirina. Dicha composición farmacéutica en la que el comprimido incluye un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea dicho núcleo y en la que hay una parte de betaína y aspirina presente en el núcleo y la otra parte está en la capa de revestimiento que rodea el núcleo.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

25 La glicina betaína es una molécula conocida por sus propiedades osmo-protectoras y por sus aplicaciones cosméticas y farmacéuticas. WO 0051596 revela el uso de la betaína para el tratamiento de la trombosis no inducida por homocistinuria. En los ejemplos, dicha aplicación muestra la combinación de glicina betaína con un agente de contraste.

30 Nuestros estudios recientes subrayan la actividad de las betaínas y/o los compuestos de fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ siendo n un número entero de 1 a 5, preferiblemente glicina betaína o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sus ésteres, precursores, y mezclas de las mismas en la expresión de la P-selectina y las enfermedades relacionadas y patologías inducidas por esta glicoproteína. En consecuencia, las intervenciones terapéuticas dirigidas contra la P-selectina o su ligando mediante los compuestos de fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$, siendo n un entero del 1 al 5 (de preferencia glicina betaína n=1), o sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, sus precursores, derivados y mezclas de las mismas pueden resultar beneficiosas en el tratamiento de la trombosis y en el tratamiento de enfermedades relacionadas y de patologías inducidas por esta glicoproteína.

40 Es bien conocida la administración a pacientes de dosis diarias de 1000 mg de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de alivio del dolor, tales como dolores de cabeza, así como la administración de dosis de entre 100 mg y 500 mg de ácido acetilsalicílico al día como antiagregante plaquetario para la prevenir la trombosis asociada con la aterosclerosis. Estos tratamientos son realmente eficaces, pero tienen efectos no deseados en los pacientes con alergias o hemorragias, especialmente cuando el ácido acetilsalicílico debe ser administrado a diario y sobre todo cuando debe administrarse como antiagregante plaquetario.

45 A pesar de su eficacia, el tratamiento antiagregante con ácido acetilsalicílico para la prevención de la trombosis requiere precauciones especiales para su uso, tales como problemas de sobredosis y efectos secundarios no deseados. Este tratamiento hace necesario un control de los pacientes, debido en particular a los problemas relacionados con hemorragias, que pueden surgir durante o después de la medicación, a los daños en la mucosa gastrointestinal, así como a una posible incompatibilidad con otros fármacos.

50 PCT/BE 02/ 00013 de uno de los solicitantes describe una combinación farmacéutica que comprende una cantidad terapéutica efectiva de un agente terapéuticamente activo con al menos un efecto secundario hemorrágico, y una cantidad terapéutica efectiva de un compuesto de fórmula $(\text{CH}_3)_3\text{N}^+(\text{CH}_2)_n\text{COO}^-$ siendo n un número entero del 1 al 5, preferiblemente betaína glicina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, sus ésteres, precursores y mezclas de la misma para evitar o reducir dicho efecto secundario hemorrágico y/o para potenciar el efecto terapéutico de dicho agente activo. El ácido acetilsalicílico se ofrece como ejemplo de posible agente activo con efecto secundario hemorrágico. Las formas de dosificación incluidas en el ejemplo 33 de dicho documento serán:

- 60 - 500 mg de ácido acetilsalicílico + 500 mg de betaína + excipiente
 - 300 mg de ácido acetilsalicílico + 200 mg de betaína + excipiente, y
 - 300 mg de ácido acetilsalicílico + 400 mg de betaína + excipiente

65 La Patente 4.703.045 de EE.UU. hace referencia a una composición terapéutica que contiene sales de la betaína para el tratamiento de la resaca, dicha composición oral incluye una cantidad de analgésico necesaria para aliviar el dolor (véase la petición 1 de dicha patente). En el ejemplo, las dosis unitarias de acuerdo con las composiciones 4 y 12 de dicha patente se componen de 200 mg de ácido acetilsalicílico por cada 2000 mg de citrato de betaína y otro

excipiente, mientras que la dosis unitaria de la composición de 15 tiene 110 mg de ácido acetilsalicílico por cada 2000 mg de betaína y otro excipiente. El comprimido efervescente de la composición 19 consta de 250 mg de ácido acetilsalicílico por cada 1750 mg de citrato de betaína y otro excipiente. Una unidad de composición que contenga menos de 100 mg de ácido acetilsalicílico no contiene la cantidad de analgésico necesaria para el alivio del dolor de un ser humano con un peso aproximado de 70 kg.

La patente de EE.UU. 4.703.045 describe el uso de una combinación de 2000 mg de citrato de betaína y 200 mg de ácido acetilsalicílico para el tratamiento de la resaca. El citrato de betaína ($C_{11}H_{19}NO_9$ - CAS: 17671-50-0) tiene un peso molecular de 309.27. Se trata de una asociación equimolar de una molécula de citrato (PM 192.12) y una molécula de betaína anhidra (PM 117.15). Por lo tanto, la cantidad adecuada de betaína es de 2000 mg: 2.64 = 757.6 mg, es decir, una proporción de 3.79: 1.

La publicación "Betaine-Palmitate reduces acetylsalicylic acid-induced gastric damage in rats" (Zoelli et al, Scandinavian Journal Gastroenterology, vol. 36, no. 8, August 2001) describe el uso del palmitato de betaína como un agente protector de la mucosa frente al reto del ácido acetilsalicílico. El palmitato de betaína o ácido palmítico evita la perturbación de la barrera mucosa inducida por el AAS. Sin embargo, la betaína por sí sola no ha conseguido tener un efecto protector frente a los daños inducidos por el AAS en todas las condiciones sometidas a prueba, es decir: histología, planimetría, medición de ATP e índice de permeabilidad vascular, según se describe en el capítulo de resultados de la publicación.

La patente francesa 2403799 describe una solución acuosa inyectable que incluye 1000 partes de agua, 20-100 partes de aspirina y 10-100 partes de ácido glutámico + betaína y también 105-150 partes de Arg o Lys. La proporción de ácido acetilsalicílico/betaína es de 25:1.

La patente de EE.UU. 4.006.756 describe unos comprimidos de dos capas, con aspirina en una capa y otro activo en la otra capa. La aspirina se prevé en dosis bajas: 60-600 mg. No obstante, el otro ingrediente activo para reducir los efectos secundarios de la aspirina es el cromoglicato disódico. No se menciona ni se sugiere la betaína glicina.

WO 02/066002 describe unos comprimidos de dos capas, con aspirina en una capa y otro activo en la otra capa. La aspirina se prevé en dosis bajas: 50-1000 mg. El otro activo, la ranitidina, reduce los efectos secundarios de la aspirina. No se menciona ni se sugiere la betaína glicina.

La patente EE.UU 6235311 describe una composición farmacéutica que es útil para reducir el colesterol y el riesgo de un infarto de miocardio. Dicha composición incluye una estatina, como una pravastatina, lovastatina, simvastatina, atorvastatina, cerivastatina, o fluvastatina, en combinación con la aspirina, de manera que se reduce al mínimo la interacción de la aspirina con la estatina y se minimizan los efectos secundarios de la aspirina. Esta composición farmacéutica incluye la estatina como agente reductor del colesterol y la aspirina en una formulación para reducir la interacción entre la aspirina y la estatina en la que la estatina y la aspirina están formuladas conjuntamente en un comprimido de dos capas, hallándose la aspirina en una primera capa, y la estatina, en una segunda capa. La composición farmacéutica como se exige en dicha patente es un comprimido que incluye un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea dicho núcleo y en donde las estatinas o la aspirina está presente en el núcleo y la otra está en la capa de revestimiento que rodea el núcleo.

La patente francesa nº 2.590 M de 1963 describe la combinación de citrato de betaína con aspirina para amortiguar la aspirina, hallándose la mayor proporción de citrato de betaína/aspirina de 5:3, es decir, 1,67 veces la cantidad de peso de citrato de betaína en comparación con la aspirina. La cantidad más baja de aspirina en cada dosis unitaria es de 300 mg.

La patente francesa nº 1123 M de 1962 describe la síntesis de un salicilato de betaína. El salicilato de betaína se prepara a través de la interacción de la base de betaína y el ácido salicílico en un medio alcohólico anhidro con una proporción de 1.2: 1, es decir, 1,2 veces la cantidad en peso de la betaína en comparación con la aspirina.

En esta especificación, «betaína» se referirá a la glicina betaína anhidra o monohidrato, y «aspirina» hará referencia al peso acetilsalicílico, ácido salicílico, sus sales, o mezclas de los mismos, ambos como se describen en la página 1 de este documento, en Campo de la invención.

Ninguna de estas publicaciones describe una combinación farmacéutica, ventajosamente como una dosis única, en donde el ácido acetilsalicílico sea inferior a 80 mg y Betaínas sean por lo menos tres veces en peso la cantidad de ácido acetilsalicílico, el ácido salicílico, sus derivados farmacéuticos y sus mezclas.

Ninguna de estas publicaciones describe una composición farmacéutica que incluya una betaína y una aspirina en una formulación donde la betaína y la aspirina estén formuladas conjuntamente en un comprimido de dos capas, la aspirina se encuentra en una primera capa, y la betaína se halla en una segunda capa en una cantidad que al menos triplique la cantidad de aspirina.

Ninguna de estas publicaciones describe una composición farmacéutica en la que un comprimido incluya un núcleo y una capa de recubrimiento que rodee dicho núcleo y en el que la betaína o aspirina esté presente en el núcleo y la otra esté en la capa de revestimiento que rodea el núcleo.

5 Ninguna de estas publicaciones describe una composición farmacéutica en la que el comprimido incluya un núcleo y una capa de recubrimiento que rodee dicho núcleo y en donde la betaína o la aspirina esté presente en el núcleo y la otra, en la capa de revestimiento que rodea el núcleo y una o más de las betaínas y la aspirina estén formuladas como una formulación de liberación controlada.

10 Ninguna de estas publicaciones describe una composición farmacéutica en donde el comprimido incluya un núcleo constituido por la aspirina y/o sus derivados farmacéuticamente aceptables y una capa de recubrimiento que rodee dicho núcleo en donde una o más de las Betaínas esté presente y se halle en una formulación de liberación controlada.

15 Ninguna de estas publicaciones describe el efecto terapéutico sinérgico de la betaína y la aspirina que permite la reducción de la cantidad de la dosis unitaria de aspirina a menos de 80 mg, a la vez que mejora su efecto terapéutico.

20 Ahora se ha observado que es posible reducir la dosis diaria de ácido acetilsalicílico para un ser humano con un peso de 70 kg a menos de 100 mg, cuando ésta se administra en combinación con la betaína, a la vez que previene la trombosis sin precauciones especiales de uso, sin problemas de sobredosis y sin efectos secundarios no deseados. Este tratamiento hace que ya no sea necesario controlar a los pacientes por problemas relacionados con posibles hemorragias que pueden surgir durante o después del tratamiento, al tiempo que evita la posible incompatibilidad con otros fármacos. Por otra parte, al administrar la betaína en combinación con el ácido acetilsalicílico la primera evita que el segundo provoque daños en la mucosa gastrointestinal. Debido a las propiedades antitrombóticas de la betaína parece que la administración de la combinación farmacéutica de la invención permite reducir sustancialmente la cantidad de ácido acetilsalicílico al mismo tiempo que se logra un efecto terapéutico significativo. De hecho, la betaína y el ácido acetilsalicílico actúan de forma sinérgica con un buen efecto terapéutico en diversas patologías, tales como alteraciones en el flujo de sangre, el tromboembolismo, la inflamación y el cáncer.

30 La invención está relacionada por lo tanto, entre otros a:

35 Combinación farmacéutica en dosis unitaria que comprende al menos:

- Un primer compuesto seleccionado entre el grupo formado por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, sales farmacéuticas de los mismos, y mezclas de los mismos, y
- Un segundo compuesto seleccionado del grupo formado por glicina betaína anhidra y monohidrato, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto

40 en la que dicha combinación incluye menos de 80 mg de dicho primer compuesto, expresado como ácido acetilsalicílico, y

45 en la que la cantidad del segundo compuesto es por lo menos cinco veces la cantidad de peso del ácido acetilsalicílico de dicho primer compuesto.

45 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

50 El uso de la aspirina para reducir el riesgo de un infarto de miocardio y el uso de la betaína para prevenir o tratar la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares están bien documentados.

La aspirina es conocida por causar hemorragias gastrointestinales cuando se utiliza para el tratamiento a largo plazo. Por tanto, es deseable en un tratamiento con aspirina a largo plazo que ésta se suministre en una forma y cantidad que minimice los efectos secundarios.

55 El objetivo de la presente invención es disminuir la cantidad de aspirina necesaria para lograr un efecto terapéutico al combinar la aspirina con betaína. Gracias a las propiedades antitrombóticas de la betaína, ambos fármacos actúan de forma sinérgica para lograr un efecto de gran alcance. Además, la betaína reduce los efectos secundarios de la aspirina, como la hemorragia y los daños gastrointestinales. La combinación de la invención puede ser útil para tratamientos a largo plazo como en el caso de las enfermedades vasculares oclusivas, la inflamación, el cáncer y la diabetes, así como las patologías relacionadas con el envejecimiento.

60 En vista de lo anterior, se observa que existe un profundo deseo entre los pacientes que deben tomar tanto betaína y la aspirina de disponer de una formulación con betaína y aspirina que reduzca al máximo el riesgo de un infarto de miocardio sin los efectos secundarios no deseados ni la interacción de medicamentos que normalmente se asocia al uso de tal combinación.

La glicina betaína anhidra o monohidrato se utiliza en combinación con el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico o sales farmacéuticas de los mismos para diversas aplicaciones clínicas, tales como: trombosis coronaria y la trombosis venosa

- 5 - trombosis y nueva oclusión del sistema vascular después de una trombólisis o angioplastia
- isquemia-reperusión
 - coagulación intravascular diseminada aguda
 - Problemas relacionados con la P-selectina
 - infarto, angina de pecho, aneurisma, embolia pulmonar, flebitis
- 10 - trombosis cerebral y tromboembolismo
- shock post-traumático, sea o no de origen quirúrgico
 - prevención de accidentes de la microcirculación en los siguientes casos: hemofilia, quimioterapia, envejecimiento, anticonceptivos orales con estrógenos, obesidad, tabaquismo, prótesis, cojera, diabetes.
 - la prevención de los riesgos asociados con la administración de contrastes iónicos y no iónicos.
- 15 - La circulación extracorpórea y los procedimientos de hemodiálisis. La sangre en contacto con las superficies artificiales de los pacientes sometidos a una circulación extracorpórea tiene mayor riesgo de formaciones plaquetarias, de trombos y embolias. Estos riesgos pueden prevenirse mediante la administración del compuesto(s) de la invención antes y/o durante y/o después de estos acontecimientos.
- Reducción de eventos ateroscleróticos (infarto de miocardio, ictus, muerte por causa vascular y restinosis) en pacientes con antecedentes de enfermedad aterosclerótica sintomática definida por infarto cerebral, infarto de miocardio o enfermedad arterial o venosa periférica establecida.
 - Fenómenos inflamatorios. Al unirse con la integrina Mac-1 del receptor de los leucocitos y al reducir la expresión de los mitógenos y las citoquinas proinflamatorias. Al actuar sobre el receptor Mac-1, los compuestos de la invención reducen las propiedades adhesivas y de migración de los leucocitos reduciendo así la agresión tisular.
- 20
- 25 - Picaduras y mordeduras de animales venenosos. Los datos experimentales demuestran que la inyección de compuestos de la invención a ratas a las que se había inyectado una dosis letal de veneno, retrasan la muerte de éstas. Los compuestos de la invención son, por lo tanto, adecuados para formar parte de la composición de un antídoto para un veneno, posiblemente en combinación con otro(s) compuesto(s) antivenenoso (s).
- Prevención de problemas circulatorios debidos al contacto con superficies artificiales, tales como elementos de biomateriales, prótesis, etc (globos, catéteres, prótesis de cadera, stents, prótesis de válvulas cardíacas, injertos arteriales, etc.). Al utilizar estos elementos con los compuestos de la invención, se reducen los efectos secundarios. Además, al revestir estos materiales exógenos con los compuestos de la invención se evitan problemas como reoclusión, retrombosis y restinosis.
 - Prevención de la metástasis de las células cancerosas. Esta actividad anti tumoral está relacionada con el hecho de que las células cancerosas que los tumores liberan son transportadas por los microtrombos en el interior del sistema vascular. El sistema inmunológico que podría destruir estas células cancerosas, no puede detectarlas. Además, su incorporación en los microtrombos facilita su unión al sistema vascular o en los órganos, y crea entonces nuevas colonias cancerosas. Como la formación de trombos es una función de la adhesión de fibrinógeno a la glicoproteína IIb IIIa en las plaquetas activadas, un antagonista de la adhesión de fibrinógeno tiene una actividad anti-metástasis al permitir que el sistema inmunitario detecte las células cancerosas durante su migración, y al eliminar el vehículo (trombo) que permite su transporte y su unión. Los compuestos de la invención pueden administrarse solos o con otros compuestos anti-cancerosos (administración simultánea o no) con el fin de mejorar su eficiencia y el proceso de la angiogénesis en melanomas malignos.
- 30
- 35
- 40
- Proceso para evitar problemas tromboembólicos relacionados con los viajes en avión. En vista de su toxicidad muy baja y su acción fluidificante de la sangre, los compuestos de la invención puede administrarse en forma de parche, caramelos, golosinas, galletas, bebidas, comidas, dulces, etc con el fin de prevenir eventos tromboembólicos en los pasajeros de un avión/vuelo.
 - Edulcorante para la diabetes, la betaína puede asociarse o no a otro edulcorante. Como la betaína es un residuo de la producción de azúcar, tiene algunas propiedades edulcorantes que pueden utilizarse para la preparación de edulcorantes con propiedades antiagregantes. Dicho edulcorante, al evitar problemas de circulación vinculados a la diabetes, podría mejorar la eficacia de las insulinas. Se ha demostrado que la activación de los receptores de vitronectina facilita la migración celular y proporciona las señales necesarias para la regulación y la proliferación de las células, además de potenciar el efecto de la insulina (Ruoslahti, Kidney Int., 1997, 51, 1413-1417).
- 45
- 50

- Como antibacteriano y anti-infeccioso
 - En combinación con los antibióticos
 - En combinación con insulina
 - En combinación con antiinflamatorios no esteroides
- 5 - Uso de una combinación de la invención para el tratamiento o para la prevención de los problemas vinculados a una o más glicoproteínas, especialmente al receptor de una o más glicoproteínas, preferentemente a los receptores de la glicoproteína Ib y IIb IIIa.
- Uso de una combinación de la invención para potenciar el efecto terapéutico de un medicamento activo.

10 DESCRIPCIÓN

Las composiciones farmacéuticas de la invención que incluye una combinación de betaína y aspirina es eficaz para prevenir, reducir y/o tratar la aterosclerosis, las enfermedades y episodios cardiovasculares, incluyendo los eventos coronarios y cerebrovasculares, y la enfermedad de la arteria coronaria y/o enfermedad cerebrovascular, cáncer, inflamación, diabetes y problemas relacionados con el envejecimiento.

Los términos «evento cardiovascular» y «enfermedad cardiovascular», tal como se emplean aquí hacen referencia a los eventos y enfermedades coronarios y/o cerebrovasculares, incluyendo infarto primario de miocardio, infarto secundario de miocardio, isquemia de miocardio, angina de pecho (incluyendo angina inestable), insuficiencia cardiaca congestiva, la muerte súbita cardiaca, infarto cerebral, trombosis cerebral, isquemia cerebral, ataque isquémico transitorio y similares.

El término «enfermedad de la arteria coronaria» (CAD), como se emplea aquí hace referencia a enfermedades como la aterosclerosis de las arterias coronarias, infarto de miocardio previo, isquemia, angina de pecho y/o insuficiencia cardiaca.

El término «enfermedad cerebrovascular», tal como se emplea aquí, se refiere a enfermedades como la aterosclerosis de las arterias intracraneal y/o extracraneal, infarto cerebral, trombosis cerebral, isquemia cerebral, accidente cerebrovascular y/o ataques isquémicos transitorios.

«Betaínas lipídicas» y «lípidos betaína» que no forman parte de la invención reivindicada se refieren a los lípidos de la betaína que son componentes estructurales de las membranas se encuentran comúnmente en los helechos, musgos, hongos, amebas, eucariotas, tales como plantas sin semillas y algas. Los lípidos betaína son glicerolípidos no fosfóricos vinculados al éter que se asemejan a la fosfatidilcolina más conocida en la estructura general. Los glicerolípidos más comunes son aquellos que contienen una porción de diacilglicerol a la que se unirá un grupo de cabeza polar. Este grupo de cabeza puede ser una porción de hidratos de carbono como en los galactolípidos de las plantas, que son los más abundantes o como en los fosfodiésteres de los glicerofosfolípidos, la clase de lípidos más común en los animales. Los lípidos betaína representan una tercera clase de glicerolípidos en la que está ligado un alcohol amina cuaternaria en una unión éter a la porción diacilglicerol. Se pueden obtener por extracción, por la biosíntesis o por síntesis. El lípido betaína diacilgliceril -O-4' - (N, N, N-trimetil) homoserina y una isoforma estrechamente relacionada diacilgliceril - O-2' - (hidroximetil) (N, N, N-trimetil)- β -alanina son los más comunes.

La aspirina se emplea preferentemente en forma de ácido salicílico acetato también conocido como ácido acetilsalicílico.

Puede emplearse en una incorporación del ácido salicílico.

La agregación plaquetaria es un evento esencial en la formación de un coágulo de sangre y de trombos. En condiciones normales, después de una lesión vascular, los coágulos de sangre previenen las pérdidas de sangre mediante el cierre de la abertura. Sin embargo, en algunos casos patológicos, la formación de un coágulo de sangre puede reducir en parte o totalmente la circulación de la sangre, con la consecuencia de una necrosis celular.

Por ejemplo, la agregación plaquetaria y por tanto la trombosis a nivel de las placas de aterosclerosis es un factor importante para la génesis de enfermedades como la angina de pecho, infarto de miocardio y la oclusión del vaso después de una trombólisis o angioplastia. Los pacientes que sufren un infarto de miocardio reciben un tratamiento con agentes trombolíticos como activadores de la plasmina y el estreptoquinasa que disuelven la fibrina de los coágulos. Una complicación importante de esta tratamiento es la reoclusión de los vasos sanguíneos debida a la agregación plaquetaria, lo que puede provocar daños irreversibles en el corazón, el cerebro u otros órganos.

La trombosis se inicia con la adhesión de las plaquetas en los puntos donde se ha producido una lesión vascular. La adhesión de las plaquetas se inicia gracias al receptor situado en la superficie de las plaquetas que se unen a las

proteínas de la matriz extracelular del endotelio expuesto, como el fibrinógeno, fibronectina, factor de Von Willebrand, así como otras proteínas adhesivas como vitronectina, el colágeno y la laminina. Por lo tanto, la activación de las plaquetas es una respuesta a los agonistas como la epinefrina, ADP, colágeno, el ácido araquidónico o la trombina. Esta activación conduce a la activación del receptor de la glicoproteína Ib (GP Ib) y/o de la glicoproteína IIb IIIa (GP IIb IIIa) en la superficie de las plaquetas. Este/os receptor/es (GP Ib y/o la GP IIb IIIa) está(n) entonces disponibles para su unirse al fibrinógeno y la agregación plaquetaria. La adhesión del receptor (GP IIb IIIa) a otras proteínas adhesivas como el factor de Von Willebrand también conlleva la adhesión de plaquetas entre ellas y su agregación. La adhesión de moléculas como el fibrinógeno o el factor Von Willebrand con el receptor (GP IIb IIIa) que conduce a la agregación de plaquetas es un paso esencial en la formación de los trombos. El receptor (GP IIb IIIa) es, pues, un objetivo fundamental para los nuevos tratamientos contra la trombosis y las patologías tromboembólicas. Además, el uso de antagonistas del receptor de la glicoproteína IIb IIIa inhibe la agregación plaquetaria, respetando al mismo tiempo los otros mecanismos de la hemostasia, por lo que resulta muy conveniente en las nuevas terapias vinculadas a la trombosis. Varias moléculas que tienen esta propiedad antagonista se comercializan con restricciones de uso debido a problemas de reactividad inmunológica, toxicidad, alergia o reacciones de hipersensibilidad en algunos pacientes. Un objeto de la presente invención es proponer una molécula, especialmente una molécula de origen vegetal bien conocida y utilizada, que presenta esta actividad antagonista del receptor de la glicoproteína IIb IIIa, y que no presenta características tóxicas.

También se sabe que la activación del receptor de vitronectina mejora la migración de las células y proporciona señales de regulación de la proliferación celular y de la diferenciación celular, y activa los efectos de la insulina (Ruoslahti, *Kidney Int.*, 1997, 51, 1413-1417). La regulación del receptor de vitronectina se asocia a condiciones patológicas, como la restinosis vascular (Clemetson y Clemetson, *Cell.Mol. Life Sci.*, 1998, 54, 502-513), el exceso de resorción ósea (Rodan y Rodan, *J. Endocrinol.*, 1997, 154 Suppl, S47-56), y el proceso de la angiogénesis en los melanomas malignos (Cheresh, *Cancer Metastasis Rev.*, 1991, 10,3-10).

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que las betaínas tienen una actividad antagonista para uno o más receptores de la(s) glicoproteína(s), tales como el receptor de la glicoproteína Ib y el receptor de la glicoproteína IIb IIIa, mediante la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por distintos agonistas. Esta actividad antagonista no se limita a la glicoproteína IIb IIIa, sino a todos los puntos de glicoproteína implicados en la adhesión de células de diversos orígenes.

Sorprendentemente, se ha descubierto ahora que las betaínas en combinación con ácido acetilsalicílico actúan de manera sinérgica en diferentes patologías. Esta actividad sinérgica permite reducir la cantidad de aspirina necesaria para lograr un efecto terapéutico.

Las plaquetas son activadas por algunos agonistas, por lo que pueden variar sus formas, así como las secreciones de sus gránulos, y por lo tanto, la agregación plaquetaria puede ser inducida y se puede producir la formación de coágulos y trombos.

Los inhibidores de agregación plaquetaria empleados en la actualidad actúan únicamente en un solo agonista. Por ejemplo, la aspirina actúa contra el ácido araquidónico, la ticlopidina actúa contra la ADP, y hirudina es activa frente a la trombina. Las betaínas de la invención aquí divulgada actúan contra distintos agonistas, así como sobre el fibrinógeno, la fibronectina, el factor de Von Willebrand y otras proteínas adhesivas como la P-selectina, vitronectina, el colágeno, las familias de las lamininas y las familias de las lectinas. Esta constituye una mejora importante para su eficacia, preservando al mismo tiempo el mecanismo de la hemostasia para evitar hemorragias o sangrado. Debido a su actividad por vía oral, dichos compuestos son excelentes candidatos para las patologías con adhesión de células entre sí.

Teniendo en consideración su toxicidad muy baja y su eficiencia, los mejores resultados se han obtenido con la glicina betaína.

Ninguna de las publicaciones a las que se hace referencia en la presente especificación muestra la actividad antagonista de la combinación de aspirina/betaína con respecto a la glicoproteína IIb IIIa, ni su actividad con respecto a las proteínas adhesivas. Esta actividad antagonista no sólo se limita a la glicoproteína IIb IIIa, sino también a todos los puntos glicoproteicos que actúan en la adhesión de las células de diversos orígenes.

En la presente invención se puede administrar betaína glicina anhidro o monohidrato.

El ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y sus sales farmacéuticamente aceptables son conocidos por tener propiedades contra las agregaciones plaquetarias. Sin embargo, la dosis diaria para garantizar una acción anti-agregación segura para los humanos con un peso de 70 kg es por lo menos 75 a 500 mg de ácido acetilsalicílico al día. Esta elevada dosis diaria provoca un alto riesgo de sangrado, por lo que requiere un control de los pacientes, debido en particular a los problemas relacionados con posibles hemorragias, que pueden surgir durante o después de la medicación. En lo que respecta al tratamiento con dosis bajas, también es necesario vigilar a los pacientes a fin de comprobar que las dosis bajas son eficaces para garantizar la lucha contra la agregación plaquetaria. Por el momento, no es posible determinar antes de que el tratamiento se realice si la dosis baja de aspirina será suficiente

para un paciente. Por estas razones, los pacientes que requieren una administración de la aspirina como antiagregante plaquetario reciben dosis diarias de al menos 125 mg.

5 Ahora se ha descubierto que era posible reducir la dosis diaria de aspirina y/o los requisitos de seguimiento del paciente, al tiempo que se garantiza la prevención de la trombosis arterial y venosa para prácticamente todos los tipos de pacientes que necesitan un tratamiento y evitando al mismo tiempo prácticamente todos los riesgos de sangrado, los problemas relacionados con las hemorragias y los daños gastrointestinales provocados por la aspirina que pueden surgir durante o después de la medicación, así como la posible incompatibilidad con otros fármacos.

10 La invención se refiere así a una combinación de medicamentos en dosis unitaria que comprende al menos:

- Un primer compuesto seleccionado entre el grupo formado por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, mezclas de los mismos, y
- 15 - Un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en la betaína como se define anteriormente, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto en el que dicha combinación incluye menos de 100 mg de dicho primer compuesto, expresado como ácido acetilsalicílico, y en la que la cantidad del segundo compuesto es por lo menos cinco veces la cantidad de peso del ácido acetilsalicílico de dicho primer compuesto.

20 La combinación farmacéutica es, por ejemplo, adecuada para una administración de cuatro veces diarias o, preferentemente, para una administración diaria. (favorablemente administración dos veces al día, preferiblemente una administración una vez al día).

25 **Formulaciones orales**

La invención tal y como se solicita se limita a las formulaciones orales.

30 Favorablemente, la combinación comprende una cantidad de dicho primer compuesto, calculado como ácido acetilsalicílico, de menos de 80 mg, favorablemente de menos de 60 mg, preferiblemente de menos de 40 mg, aun cuando dicha combinación se administra como una administración diaria de una o más dosis.

35 Por ejemplo, la combinación comprende una cantidad de ácido acetilsalicílico correspondiente a entre 5 y 80 mg, favorablemente de 10 a 75 mg, preferiblemente de 15 a 75 mg calculada como el ácido acetilsalicílico. Los ejemplos específicos de la combinación incluyen 10, 15, 20, 25, 30, 40 50, y 70 mg de ácido acetilsalicílico.

40 La cantidad del segundo compuesto es al menos 5, favorable al menos 10 veces la cantidad, calculada como el peso de ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto, preferiblemente al menos 20 veces la cantidad, calculada como ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto. Por ejemplo, la cantidad del segundo compuesto en la combinación es de 30, 40, 50, 70, 85, 100 veces la cantidad, calculada como ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.

45 De acuerdo con una realización concreta, la combinación se prepara por lo menos de una mezcla en la que al menos el 50% del peso del primer compuesto y por lo menos el 50% del segundo compuesto estén en forma soluble. Preferiblemente, la combinación se prepara por lo menos a partir de una mezcla en la que al menos el 90% en peso del primer compuesto y por lo menos el 90% del segundo compuesto estén en forma soluble, preferiblemente a partir de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto estén prácticamente en su totalidad en forma soluble. Esto es ventajoso para asegurar una dispersión homogénea de los compuestos activos en el lote utilizado para la preparación de la dosis unitaria.

50 La combinación de la invención es ventajosa si al menos hay una combinación de liberación controlada para el segundo compuesto y/o por lo menos una combinación de liberación inmediata para el primer compuesto. Preferiblemente, la combinación es una formulación de liberación controlada de al menos una parte del segundo compuesto y una formulación sustancialmente de liberación inmediata para el primer compuesto. La combinación es, por ejemplo, una formulación que permite una liberación inmediata para el primer compuesto y por una cantidad del segundo compuesto que corresponde a entre dos y diez veces la cantidad del primer compuesto, y que permite también una liberación controlada, por una cantidad del segundo compuesto que corresponde a más de 5 (preferiblemente más de 10, aún más en primer lugar. La proporción de peso y cantidad del segundo compuesto en forma de liberación controlada/cantidad del segundo compuesto en una forma de liberación inmediata está, por ejemplo, comprendida entre 5:1 y 75:1, preferiblemente entre 10:1 y 50:1.

60 Posiblemente, el primer compuesto también puede estar en parte en una forma adecuada para una liberación controlada.

65 De acuerdo con una realización concreta, la combinación es una formulación que garantiza una primera liberación inmediata de una cantidad del segundo compuesto, para pasar a una liberación inmediata del primer compuesto, y, posteriormente, una liberación controlada de una mayor cantidad del segundo compuesto.

La proporción de peso y cantidad del segundo compuesto en forma de liberación controlada/cantidad del segundo compuesto en una forma de liberación inmediata está, por ejemplo, comprendida entre 5:1 y 75:1, preferiblemente entre 10:1 y 50:1.

5 La forma de liberación inmediata significa en el presente documento una forma que por la que se libera un compuesto activo en el cuerpo para que sea biodisponible, menos de 30 minutos después de su administración, ventajosamente menos de 15 minutos después de su administración.

10 La forma de liberación controlada significa en el presente documento una forma por la que se controla la liberación de un compuesto activo a lo largo del tiempo, como la liberación retardada y/o de liberación prolongada. Favorablemente, la forma de liberación controlada es una forma adecuada para garantizar una concentración mínima del agente activo en la sangre durante al menos 4 horas, de manera ventajosa durante al menos 6 horas, preferentemente durante al menos 8 horas, preferiblemente durante 12 horas o más de 12, como por ejemplo
15 durante 24 horas o más.

Según una realización, la combinación consta de partículas secas, especialmente las micropartículas, preparadas por el secado de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto se encuentran en parte en una forma soluble. En tales partículas secas, el primer compuesto se dispersa homogéneamente en el segundo
20 compuesto, el cual permite al mismo tiempo una liberación simultánea del primer compuesto y el segundo compuesto.

El primer compuesto y el segundo compuesto también pueden combinarse en forma de una matriz y/o en forma de una mezcla de partículas secas y/o en forma de una suspensión, solución, etc.

25 Cuando el primer compuesto y el segundo compuesto se combinan en la forma de una solución, ésta puede ser absorbida en un portador poroso, como una matriz porosa, partículas sólidas porosas, etc. El portador poroso que contiene la solución del primer y segundo compuesto puede entonces recubrirse con una capa, como una capa de película enterosoluble, una capa soluble en el estómago, una capa de liberación controlada, una capa para asegurar
30 una liberación prolongada o de liberación retardada. El portador poroso que contiene la solución del primer y segundo compuesto puede someterse a tratamiento, como el tratamiento térmico para garantizar un depósito del primer compuesto y/o segundo compuesto en los poros o en la superficie de los poros y/o para aumentar la viscosidad de la solución en los poros. La ventaja de utilizar dicho portador poroso con el primer y segundo compuesto en forma soluble o en una forma sustancialmente soluble es que la liberación del primer compuesto y del
35 segundo compuesto desde el portador poroso se produce en forma de una solución, por lo que facilita la biodisponibilidad del agente activo.

La portador poroso tiene por ejemplo, un tamaño medio de partícula inferior a 5000 μm , como menos de 2000 μm , ventajosamente menos de 1000 μm , por ejemplo, un tamaño comprendido entre 100 μm y 800 μm , tales como un
40 tamaño medio de partícula de 200 μm , 300 μm , 400 μm , 500 μm , 600 μm , 700 μm y 750 μm . El diámetro medio del poro o el tamaño promedio de la abertura del poro es suficiente para facilitar el paso de la solución a los poros, siendo dicho diámetro o tamaño, por ejemplo, inferior a 20 μm , como inferior a 10 μm , ventajosamente inferior a 2 μm , de preferencia en promedio (promedio en número o promedio en volumen) inferior a 1 μm , o comprendido entre 5 nanómetros y 750 nanómetros, por ejemplo entre los 20 nanómetros y 600 nanómetros. El tamaño promedio en
45 volumen puede estimarse como igual a (4 x volumen total de los poros o porosidad)/(superficie o superficie específica). De acuerdo con una realización concreta, el tamaño promedio del volumen se determina tomando en cuenta el volumen de los poros formados por los poros con un diámetro o tamaño superior a 2 nanómetros, de manera ventajosa de más de 5 nanómetros, y la superficie específica o superficie BET de los poros con un diámetro o tamaño superior a 2 nanómetros, de manera ventajosa de más de 5 nanómetros.

50 De acuerdo con una realización aún más posible, la combinación comprende además al menos un compuesto que reacciona en presencia de agua a fin de preparar una solución sustancial inmediata del primer compuesto y segundo compuesto. Por ejemplo, la combinación es una combinación efervescente que permite la preparación de una solución acuosa que contiene el primer y segundo compuesto, en un tiempo muy corto, sustancialmente
55 inmediatamente, ventajosamente sustancialmente sin agitación mecánica.

La invención se refiere también a una dosis de la unidad farmacéutica que comprende al menos una combinación farmacéutica con al menos:

60 - Un primer compuesto seleccionado entre el grupo formado por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, mezclas de los mismos, y
- Un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en la betaína como se define anteriormente, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto,

65 En la que la combinación se prepara con una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto tengan una parte en una forma soluble,

5 Por el que la unidad de dosis farmacéutica comprende menos de 100 mg, de forma ventajosa menos de 80 mg (por ejemplo, menos de 75 mg, preferiblemente menos de 50 mg) de dicho primer compuesto, expresada en ácido acetilsalicílico, y en la que la cantidad del segundo compuesto es por lo menos *cinco* veces la cantidad, calculada como el peso del ácido acetilsalicílico de dicho primer compuesto.

10 La combinación de dicha unidad de dosis se prepara de manera ventajosa a partir de una mezcla en la que al menos el 50% del peso del primer compuesto y por lo menos el 50% del segundo compuesto esté en forma soluble, de preferencia por una mezcla en la que al menos el 90% del peso del primer compuesto y por lo menos el 90% del segundo compuesto esté en forma soluble, preferiblemente a partir de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto se presenten prácticamente en su totalidad en forma soluble.

15 La combinación es, por ejemplo en forma de partículas secas, especialmente micro partículas, preparada por el secado de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto tienen en parte una forma soluble.

20 Una combinación como una unidad de dosis oral, en donde el primer compuesto se encuentra en forma de un núcleo en forma de partículas secas, especialmente las micro partículas preparadas por secado del ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y sus mezclas, y un segundo compuesto total o parcialmente en una forma soluble seleccionado del grupo que consiste en betaínas según lo definido previamente, dicho segundo compuesto en una cantidad de al menos cinco veces el peso de la cantidad del primer compuesto y, que forma una capa total o parcial para el primer compuesto.

25 La combinación de la dosis de la unidad farmacéutica de la invención puede tener una o más características de la combinación de la invención como se describe más arriba.

La invención se refiere además a un kit para una administración diaria, dicho kit que comprende al menos:

- 30 - Una primera formulación oral que comprende al menos un primer compuesto seleccionado entre el grupo formado por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, y
- Una segunda formulación oral que comprende al menos un segundo compuesto tal como se define antes, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto

35 en la que la primera formulación oral consta de menos de 100 mg de dicho primer compuesto expresado como ácido acetilsalicílico, y

en la que la cantidad del segundo compuesto en la segunda formulación oral es por lo menos cinco veces la cantidad, calculada como el peso del ácido acetilsalicílico de dicho primer compuesto.

40 Ventajosamente, la primera formulación oral consta de una cantidad de dicho primer compuesto, calculada como ácido acetilsalicílico, de menos de 85 mg, ventajosamente de menos de 75 mg, preferiblemente de menos de 60 mg. Por ejemplo, la primera formulación oral consta de una cantidad de ácido acetilsalicílico correspondiente a entre 5 y 80 mg, ventajosamente de 10 a 75 mg, preferiblemente de 15 a 75 mg calculada como el ácido acetilsalicílico.

45 De acuerdo con una realización concreta, la segunda formulación oral abarca una cantidad de segundo compuesto, que corresponde a por lo menos 10 veces la cantidad, calculada como ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.

50 El kit consta, por ejemplo, de dos formulaciones orales diferentes que se deben administrar sucesivamente inmediatamente o que se administran en diferentes momentos del día. Por ejemplo, por la mañana, se administra la primera formulación oral, mientras que al mediodía y/o por la tarde y/o por la noche se administra una segunda formulación oral. El kit puede incluir, por tanto, más de dos formulaciones orales que se administran durante un día. La primera formulación oral puede contener una cantidad de un segundo compuesto (diferente del primer compuesto), mientras que la segunda formulación oral puede contener una cantidad de un primer compuesto (diferente del segundo compuesto). De acuerdo con una realización concreta, la primera formulación oral y la segunda formulación oral son sustancialmente idénticas o similares. Sin embargo, la segunda formulación oral tiene preferiblemente un mayor contenido de segundo compuesto y una menor cantidad del primer compuesto. El kit puede incluir más de dos formulaciones orales, por ejemplo, tres, cuatro, etc formulaciones orales para administrar una dosis diaria. Las formulaciones orales de un kit pueden administrarse de diferentes formas. Por ejemplo, una primera administración oral debe tomarse como una formulación seca (comprimidos, pastillas, etc), mientras que la segunda administración tiene que ingerirse como un jarabe, soluciones, etc.

60 Ventajosamente, la segunda formulación oral y/o la tercera formulación oral comprenden una cantidad de segundo compuesto que corresponde a por lo menos 20 veces la cantidad, calculada como ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.

La primera formulación oral comprende también una cantidad de un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en betaínas según quedan previamente definidas, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto.

5 Por ejemplo, la primera formulación oral se prepara por lo menos a partir de una mezcla en la que al menos el 50% del peso del primer compuesto y por lo menos el 50% del segundo compuesto esté en forma soluble, ventajoso por lo menos a partir de una mezcla en la que por lo menos 90% del peso del primer compuesto y por lo menos el 90% del segundo compuesto esté en forma soluble, preferiblemente por lo menos de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto estén prácticamente en su totalidad en forma soluble.

10 Ventajosamente, la formulación oral segunda es al menos una formulación de liberación controlada para el segundo compuesto.

15 Preferiblemente, la primera formulación oral es al menos una formulación de liberación inmediata para el primer compuesto y, posiblemente, por una cantidad del segundo compuesto.

De acuerdo con una forma específica de un kit de la invención que requiere dos administraciones orales por día, la primera administración es una administración oral de una formulación oral, que es sustancialmente una formulación de liberación inmediata para el primer compuesto y por una cantidad del segundo compuesto diferente de la del primer compuesto (por ejemplo, comprendida entre 0,5 y 10 veces la cantidad del primer compuesto, ventajosamente comprendida entre 1 y 5 veces la cantidad de la primera cantidad) y que es ventajosamente de una liberación controlada, por una cantidad del segundo compuesto (por ejemplo la liberación controlada por más de 8 horas, como una liberación controlada durante 10 horas, 12 horas o incluso más), mientras que la segunda formulación oral (por ejemplo, para tomarse 12 horas después de la administración de la primera formulación oral) es al menos una formulación de liberación controlada para el segundo compuesto (por ejemplo una liberación controlada de más de 8 horas, como una liberación controlada durante 12 horas, 24 horas o incluso más), dicha segunda formulación oral deberá ser preferiblemente libre casi en su totalidad del primer compuesto.

El uso de

30 - Un primer compuesto seleccionado entre el grupo formado por ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, mezclas de los mismos, y
 - Un segundo compuesto seleccionado del grupo que consiste en la betaína como se define anteriormente, con la condición de que dicho segundo compuesto sea diferente del primer compuesto,

35 para la preparación de una combinación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de alteraciones del flujo sanguíneo, y/o

para la preparación de una combinación farmacéutica para tratar o prevenir la inflamación y/o

40 para la preparación de una combinación farmacéutica para tratar o prevenir el cáncer, y/o

para la preparación de una combinación farmacéutica para tratar o prevenir la diabetes y/o

para la preparación de una combinación farmacéutica para tratar o prevenir las enfermedades vasculares y/o

para la preparación de una combinación farmacéutica para el tratamiento o la prevención de al menos un problema relacionado con el envejecimiento y/o

45 La invención se refiere también a un kit farmacéutico que comprende al menos una combinación farmacéutica de la invención o una dosis de la unidad farmacéutica de acuerdo con la invención, y una segunda dosis de la unidad farmacéutica que contiene como agente activo al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en las betaínas tal como se definen anteriormente, con la condición de que dicha dosis de la segunda unidad esté libre de compuestos seleccionados entre el grupo compuesto por el ácido acetilsalicílico y el ácido salicílico.

50 La invención se refiere además a un tratamiento de un paciente que necesite tratar o prevenir problemas de trombosis, mediante la administración a dicho paciente de una combinación farmacéutica de acuerdo con la invención o una unidad de dosis farmacéutica según la invención, en la que ventajosamente antes y/o durante y/o después de dicha administración, una cantidad terapéutica efectiva de glicina betaína se administre a dicho paciente para prevenir o reducir los efectos secundarios hemorrágicos.

Ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, y betaínas, administrados por vía oral, por comprimidos, cápsulas, jarabes, etc. Las dosis administradas pueden variar entre 0,001g y 1g por kg de peso corporal, por ejemplo, entre 0,005g y 0,5g, en particular, entre 0,01g y 0,3g por kg de peso corporal.

60 Algunos ejemplos de formas de administración son: comprimidos, cápsulas, formas de liberación, forma de administración sublingual, en polvo (por ejemplo para la inhalación bucal), jarabe, solución (nebulización, por ejemplo para la inhalación bucal). Como forma de administración preferida, forma de dosis oral enterosoluble, como comprimidos gastrorresistentes insolubles o cápsulas, etc provistas de un revestimiento o matriz o sistema enterosoluble.

65

La combinación farmacéutica puede ser en forma de un kit, con el fin de preparar la combinación antes de la administración o durante la administración.

5 Un propósito de la presente invención es proporcionar una forma oral y de liberación controlada de una betaína como se define anteriormente, preferiblemente glicina betaína preparación adecuada por lo menos 5 minutos, como por lo menos 10 minutos, ... doce horas (por ejemplo, hasta veinticuatro horas o incluso más, como durante una semana, dos semanas, un mes, tres meses) en combinación con ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, para el tratamiento de un mamífero.

10 De conformidad con la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica que incluye un betaína y aspirina, que prevé los máximos beneficios para el paciente, incluyendo el mínimo riesgo de infarto de miocardio con incompatibilidad física y química mínima (incluyendo la mínima interacción entre betaína y aspirina), y una reducción de los efectos secundarios que suelen asociarse al uso de la aspirina.

15 Además, de conformidad con la presente invención, se proporciona un tratamiento para prevenir o inhibir o tratar la aterosclerosis, y/o reducir el riesgo o tratar un evento o enfermedad cardiovascular, incluyendo la enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular, en el se administra a un paciente que necesita tratamiento una composición farmacéutica con una combinación de betaína y aspirina en forma de dosis única, de manera que se reduce al mínimo la interacción de la betaína y la aspirina.

20 Las composiciones farmacéuticas preferidas de la presente invención pueden tomar la forma de varias realizaciones diferentes. Así, en una realización de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica en la que la betaína y la aspirina se formulan conjuntamente en un solo comprimido. El comprimido de la invención se halla preferiblemente en forma de un comprimido de dos capas que incluye una primera capa y una segunda capa. La aspirina, en forma de gránulos de tamaño preseleccionado estará presente en la primera capa, junto con excipientes opcionales según se describe más adelante, mientras que la betaína estará presente en la segunda capa, que opcionalmente puede incluir uno o más agentes amortiguadores (si es necesario para evitar una interacción no deseada de la betaína/aspirina) y, opcionalmente, uno o más excipientes como se describe más adelante. La betaína estará presente en la segunda capa, opcionalmente, en una forma de liberación controlada o lenta.

30 Además, el comprimido de dos capas de la invención puede incluir una capa protectora externa o capa de acabado como se describe más adelante.

35 Adicionalmente, el comprimido de dos capas de la invención puede incluir otro agente terapéuticamente activo.

Además, el comprimido de dos capas de la invención pueden incluir otro agente terapéuticamente activo que figure en la solicitud PCT/SE 02/00013 de una de los solicitantes.

40 Otra forma de realización de la presente invención comprende un comprimido con núcleo, que incluye un núcleo y una capa de amortiguación o capa externa que puede ser comprimida en el núcleo como una capa seca. El núcleo incluirá preferiblemente gránulos comprimidos de aspirina, mientras que la capa de amortiguación o capa externa incluirá una betaína junto con uno o más agentes de amortiguación y excipientes opcionales.

45 El suministro de aspirina en el núcleo y la betaína en la capa de amortiguación eficaz reducirán la dosis de aspirina necesaria, reduciendo así sus efectos secundarios y minimizando también las incompatibilidades con otros medicamentos mientras que proporciona la máxima eficacia.

50 El comprimido arriba descrito como comprimido con núcleo también puede incluir opcionalmente una capa protectora externa o capa de acabado como se describe más adelante.

55 Además, de conformidad con la presente invención, se ofrece una composición farmacéutica en forma de un comprimido o cápsula, que incluye una mezcla de gránulos de aspirina con un recubrimiento entérico y las partículas o gránulos de betaína. Esta combinación proporcionará la máxima eficacia y reducirá al mínimo los efectos secundarios del tratamiento prolongado con aspirina.

60 En otra versión de la composición farmacéutica de la invención, los gránulos de aspirina con recubrimiento entérico como se describen anteriormente pueden estar cubiertos además por una capa protectora o capa de acabado. Las partículas de revestimiento doble de la aspirina pueden mezclarse con betaínas tal como se define anteriormente, en polvo o gránulos, y la mezcla puede encapsularse en comprimidos o como se describe en este documento. Esta combinación protegerá la integridad de la capa entérica y reducirá al mínimo los efectos secundarios que suele acarrear un tratamiento prolongado con aspirina. No es necesario mezclar los gránulos de betaína y de aspirina, estos pueden incluso ser encapsulados por separado en la misma cubierta de las cápsulas en dos tomas.

65 Otra versión de la composición farmacéutica de la invención incluye gránulos de aspirina con recubrimiento entérico y de betaína con recubrimiento entérico de la misma forma de dosificación, como comprimidos o cápsulas.

Los comprimidos que contienen los gránulos con recubrimiento entérico de aspirina y betaína puede también incluir una capa protectora externa o capa de acabado.

En otra realización de la composición farmacéutica de la invención, en la que los efectos secundarios de la aspirina no son un problema, por ejemplo, en la que haya una dosis baja de aspirina (80 mg o menos), la composición de la invención puede comprender una mezcla de gránulos de aspirina y betaína (incluyendo partículas de betaína con recubrimiento entérico o partículas de betaína, con una capa protectora externa o capa de acabado), la mezcla anterior puede tomar la forma de comprimidos o cápsulas (donde la mezcla puede encapsularse por separado en dos dosis en la misma cubierta de la cápsula).

La composición farmacéutica de la invención en forma de comprimido o cápsula incluirá una cantidad de aspirina inferior a 100 mg.

La aspirina para el uso en la formación de la composición farmacéutica de la invención será preferiblemente en forma de gránulos con un tamaño medio dentro del rango de entre 10 μm y 2 mm, Preferiblemente entre unos 0,25 mm y 1,0 mm.

La composición farmacéutica de la invención contendrá una betaína como se define anteriormente, en una cantidad que normalmente se emplea para la betaína como se ilustra en las patentes, por lo tanto, dependiendo de la betaína particular, puede ser empleada en cantidades dentro de un rango entre 0,1 mg y 20000 mg al día en una dosis diaria única o dividida, y preferiblemente de 0,2 a 10000 mg por día. Preferiblemente, se empleará para la betaína una dosis diaria en dosis única o dividida de 100 a 5000 mg, como por ejemplo 300 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 1500 mg, 2000 mg, 3.000 mg.

En la formación de la composición farmacéutica de la invención en la forma de un comprimido de dos capas, la primera capa que contiene la aspirina también incluirá preferiblemente agentes espesantes, tales como la lactosa, celulosa microcristalina, celulosa de madera, almidón de maíz, almidón de maíz modificado, fosfato de calcio, azúcar, dextrosa, manitol o sorbitol. El agente espesante estará presente en una cantidad de un 1 a un 90%, preferentemente de un 5 a un 85% en peso de la primera capa con aspirina.

La primera capa puede también incluir un lubricante de comprimidos, tales como el estearato de zinc, estearato de magnesio, estearato de calcio, talco, cera de carnauba, ácido esteárico, ácido palmítico o aceites vegetales hidrogenados y grasas en una cantidad comprendida entre 0,01 y 4 %, y preferiblemente de 0.02 a cerca de 2% en peso de la primera capa.

La segunda capa del comprimido con dos capas será la betaína que incluye por lo general un agente espesante, tales como la lactosa, celulosa microcristalina, almidón de maíz modificado, fosfato de calcio u otro agente de espesante arriba indicado para la primera capa, en una cantidad dentro de un rango de entre un 1 y cerca de un 90%, preferentemente entre un 5 y un 85% en peso de la segunda capa. Además, la segunda capa puede incluir un aglutinante, como el almidón de maíz, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), celulosa hidroxipropilmetil (HPMC), celulosa de etilo, acetato de celulosa y similares, en una cantidad comprendida entre 0,5 y cerca de un 20%, preferiblemente de 1 a 10% en peso de la segunda capa, y un lubricante de comprimidos tales como estearato de magnesio, estearato de zinc u otro lubricante arriba indicado en lo que respecta a la primera capa en una cantidad de cerca de 0,01 a cerca de 4%, de preferencia de cerca de 0,02 a 2% en peso de la segunda capa.

Los agentes amortiguantes en la segunda capa pueden incluir amortiguadores ácidos convencionales, tales como el carbonato de calcio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, hidróxido de aluminio, carbonato de sodio dihidroxialuminio, sulfato de hidróxido de magnesio aluminio o gel seco de carbonato de magnesio hidróxido aluminio, o mezclas de uno o más de los mismos, en las cantidades necesarias para asegurar que la aspirina esté lo suficientemente amortiguada para inhibir sus efectos secundarios gastrointestinales. Por lo tanto, se emplearán cantidades de agente amortiguador de entre unos 10 y unos 1000 mg, preferentemente de 50 a 500 mg, en función de la cantidad de presente de la aspirina presente en la primera capa.

En la formación del comprimido de dos capas de la invención, la primera capa que contiene aspirina puede prepararse mediante las técnicas de granulación húmeda convencional o granulación en seco (compactación).

La segunda capa que contiene betaína y amortiguadores se puede preparar mediante técnicas de granulación húmeda convencional o granulación en seco (compactación).

La primera y segunda capas podrán comprimirse y combinarse a continuación para formar un comprimido bicapa empleando un equipo convencional de comprimidos bicapa.

Otros ingredientes convencionales que pueden estar presente opcionalmente en cualquiera de las dos capas serían conservantes, estabilizantes, antiadherentes o acondicionadores de flujo de silicona o deslizantes, como el dióxido de silicio marca Syloid, así como los antioxidantes como la vitamina E, vitamina C y ácido fólico, la vitamina B.sub.6 y vitamina B.sub.12.

El comprimido bicapa de la invención también puede incluir una capa protectora externa que puede abarcar de 0 a 15% en peso del comprimido de doble capa. La capa exterior de la capa protectora que se aplica sobre el comprimido bicapa puede incluir cualquier formulación de revestimiento convencional e incluirá uno o más formadores de película o aglutinantes, tal como un polímero hidrofílico como la celulosa hidroxipropilmetil (HPMC) y un polímero hidrofóbico como la celulosa de etilo, acetato de celulosa, copolímeros de anhídrido maleico de polivinilo de alcohol, copolímeros acrílicos, polímeros beta pineno, ésteres de glicerol de resinas de madera y similares, y uno o varios plastificantes, tales como glicol de polietileno, citrato de trietilo, dietil ftalato, propilenglicol, glicerina, ftalato de butilo, aceite de ricino, etc.

Los formadores de película se aplican de un sistema solvente que contiene uno o más disolventes como el agua, alcoholes como el alcohol metílico, alcohol etílico o alcohol isopropílico, cetonas como la acetona, o etilmetilcetona, hidrocarburos clorados como el cloruro de metileno, dicloroetano y 1,1,1-tricloroetano.

Empleando tecnología convencional para comprimidos con núcleo se puede preparar la composición farmacéutica de la invención en la forma de un comprimido con núcleo en el que la aspirina forma el núcleo, y la betaína y un agente amortiguador están presentes en una capa de recubrimiento. Por lo tanto, el núcleo con aspirina (incluidos los excipientes y otros ingredientes como se describe para la primera capa del comprimido de dos capas de la invención) puede formarse de una manera similar a la primera capa del comprimido de dos capas como se ha descrito. La capa de amortiguador con betaína, excipientes y otros ingredientes (como se describe arriba para la segunda capa del comprimido de dos capas de la invención) puede ser comprimidas en el núcleo como una capa seca.

El comprimido así formado puede revestirse con una capa protectora externa de recubrimiento como se describe anteriormente para el comprimido bicapa.

Otra versión de la composición farmacéutica de la invención son los comprimidos o cápsulas que contienen una mezcla de gránulos de aspirina con recubrimiento entérico, y una betaína que puede hallarse en forma de un comprimido o cápsula.

Los gránulos de la aspirina se pueden cubrir con los recubrimientos entéricos convencionales de polímeros en sistemas acuosos y no acuosos. Por ejemplo, en un sistema acuoso se puede utilizar Eudragit L-30D-55 (copolímeros de ácido acrílico-Rohm Pharma) (5 a 25% de sólidos) con entre un 10 y un 15% de dietilftalato (w/w) como plastificante.

Se pueden emplear otros sistemas convencionales de recubrimiento de polímero entérico, como Eudragit R y resinas de la serie S, (copolímeros de ácido acrílico-Rohm Pharma), ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, maleato de acetato de celulosa, succinato de acetato de celulosa y similar, y un plastificante adecuado, tal como el citrato de trietilo, dietil ftalato, citrato de tributilo, triacetina, ftalato de dibutilo, sebecate dibutilo, Myvacet 940, y pueden ser utilizados otros plastificantes de uso general que pueden ser adecuados para determinados polímeros entéricos. Se valorará que cualquier polímero con el plastificante adecuado se puede utilizar en sistema acuoso o no acuoso para formar un recubrimiento entérico en el gránulo o partícula de aspirina.

En otra versión de la composición farmacéutica de la invención, la aspirina con cubierta entérica de los gránulos descrita anteriormente, puede cubrirse además con una capa de acabado protectora exterior o una capa como se describe más arriba.

Los gránulos de aspirina con doble revestimiento pueden mezclarse con un betaína como polvos o gránulos de betaína y la mezcla puede encapsularse o convertirse en comprimidos como se describe anteriormente.

En otra versión de la composición farmacéutica de la invención, la aspirina cuenta con un recubrimiento entérico como se describe anteriormente y la betaína puede contar opcionalmente con un recubrimiento entérico. Las betaínas se pueden recubrir en forma de medicamento puro o como una esferonización o aglomeración. Las partículas no tienen que ser perfectamente esféricas para su recubrimiento. Estas pueden ser barras o partículas irregulares. Las partículas con recubrimiento entérico de los dos fármacos (aspirina y betaína) pueden convertirse en comprimidos o encapsularse conjuntamente. Como se describe arriba, se pueden emplear los excipientes adecuados (relenos, aglutinantes, disgregantes, y el lubricante, etc) para facilitar la compresión. Esta combinación de betaína y aspirina minimizará los efectos secundarios de la aspirina, y eliminará la incompatibilidad química.

Si los efectos secundarios de la aspirina no son un problema, especialmente en caso de cantidades bajas de la misma (por ejemplo, 80 mg), entonces, los gránulos de aspirina (incluyendo aspirina sin recubrir) se pueden mezclar con el polvo o los gránulos de betaína para su compresión o encapsulación.

En otra realización, los gránulos de aspirina pueden mezclarse con partículas entéricas de betaína recubiertas y la mezcla puede convertirse en comprimidos o cápsulas o bien los dos gránulos pueden encapsularse en dos dosis en la misma cubierta de la cápsula.

5 Para llevar a cabo el método de la presente invención, la composición farmacéutica de la invención que contiene la combinación de la betaína y la aspirina puede ser administrada a especies de mamíferos, tales como monos, perros, ganado, gatos, ratas, humanos, etc, y, como se ha descrito, puede ser incorporado en un comprimido o cápsula. Las formas de dosificación anteriores también incluirán el material portador, excipiente, lubricante, amortiguador, antibacteriano, espesante (como manitol), antioxidantes como la vitamina C y vitamina E, así como la vitamina B.sub.6, la vitamina B.sub.12, ácido fólico, bisulfito de sodio, etc.

La dosis administrada debe ajustarse según la edad, peso y estado del paciente, así como la vía de administración, forma farmacéutica y el régimen y el resultado deseado.

15 Las composiciones descritas anteriormente se pueden administrar en las formas de dosificación descritas anteriormente en dosis única o dividida de una a cuatro veces al día. Puede ser aconsejable iniciar el tratamiento de un paciente con una combinación de dosis bajas e ir subiendo gradualmente a una combinación a dosis altas.

20 Se pueden preparar comprimidos de diversos tamaños, por ejemplo, de 2 a 2000 mg de peso total, con las sustancias activas en los rangos descritos anteriormente, siendo el resto un vehículo portador fisiológicamente aceptable de otros materiales según la práctica farmacéutica aceptada. Estos comprimidos pueden, por supuesto, marcarse para establecer las dosis fraccionadas en algunos casos. Las cápsulas de gelatina pueden ser formuladas de manera similar.

25 Las formulaciones líquidas también pueden prepararse disolviendo o suspendiendo una o la combinación de sustancias activas en un vehículo líquido convencional aceptable para la administración de medicamentos a fin de proporcionar la dosis deseada en una a cuatro cucharaditas.

Tales formas de dosificación se pueden administrar al paciente en un régimen de una a cuatro dosis por día.

30 En general, la formulación de las composiciones, como se describe en este documento, las sustancias activas, en las cantidades descritas anteriormente, se preparan como se describe en este documento (de acuerdo con la práctica farmacéutica aceptada) con un vehículo fisiológicamente aceptable, portador, excipiente, aglutinante, conservante, estabilizador, sabor, etc, en el tipo especial de forma de dosis unitarias.

35 Los siguientes elementos son ilustrativos de los excipientes que pueden incorporarse en los comprimidos: un aglutinante como tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; un excipiente como el fosfato dicálcico o de celulosa, un agente de desintegración, tal como almidón de maíz, fécula de patata, ácido algínico, glicolato sódico de almidón o similares; un lubricante como el ácido esteárico, estearato de zinc o estearato de magnesio, un agente edulcorante como la sacarosa, aspartamo, lactosa o sacarina, una sustancia aromática como la naranja, menta, aceite de gaulteria o cereza. Cuando la forma de dosificación unitaria es una cápsula, puede contener además de los materiales del tipo anterior, un vehículo líquido como el aceite graso. Como se ha indicado, otros materiales pueden estar presentes como revestimientos o modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos o cápsulas se pueden cubrir con barniz de goma laca, azúcar, o ambos. Un jarabe de elixir puede contener los principios activos, agua, alcohol o similares como el portador, el glicerol como solubilizante, sacarosa como agente edulcorante, metil y propil parabenos como conservantes, colorantes y un sabor como la cereza o naranja.

50 Algunas de las sustancias activas antes descritas forman sales farmacéuticamente aceptables y comúnmente conocidas, como los metales alcalinos y otras sales básicas comunes o sales de adición de ácido, etc. Las referencias a los principios de base, deben incluir, por tanto, las sales comunes que se sabe que son sustancialmente equivalentes al compuesto principal.

55 Las formulaciones como se describen anteriormente se administrarán durante un periodo de tiempo prolongado, es decir, durante el tiempo que siga existiendo la posibilidad de eventos y enfermedades cardiovasculares, incluyendo la enfermedad de la arteria coronaria y/o enfermedad cerebrovascular o mientras los síntomas persistan. También se pueden emplear formas de liberación sostenida de tales formulaciones que pueden proporcionar dichas cantidades de forma diaria, semanal, quincenal, mensual etc. Se necesita un periodo de dosificación de al menos 10 días para lograr un beneficio mínimo.

60 Los siguientes ejemplos ilustran diversos aspectos de la invención. No debe interpretarse que estos limiten en modo alguno la solicitud.

65 En los siguientes ejemplos, las realizaciones que tienen una cantidad de segundo compuesto inferior a 5 veces la del primer compuesto de las combinaciones como se exige no forman parte de la invención reivindicada y se incluyen

sólo a efectos ilustrativos. Lo mismo se aplica a las formas de realización o ejemplos con betaína en vez de con glicina betaína anhidra o monohidrato.

EJEMPLOS

5

Ejemplo 1

Un comprimido de dos capas que contiene aspirina en una primera capa y betaína en la segunda capa como se describe a continuación se puede preparar de la siguiente manera.

10

Fórmula general:

15

Primera capa:	Cantidad o % en la primera capa
Aspirina granulado	5 mg-300 mg
Lactosa/microcristalina	cs
Celulosa granulado *	
Estearato de zinc	0.1% -0.5

20

Segunda capa:	Cantidad del segundo Capa
Carbonato de calcio	5 mg-250 mg
Óxido de magnesio	5 mg -100 mg
Carbonato de Magnesio	2 mg -50 mg
Almidón de maíz	5 mg -50 mg
Betaína	100 mg-800 mg
Estearato de magnesio	0,2% -0,5%

25

*Se trata de un granulado inerte que se incluye si es necesario, sólo como espesante. Éste contendrá un 50%-90% de lactosa anhidra, 10%-50% de celulosa microcristalina, y un 0,1%-0,5% de estearato de zinc. Estos ingredientes se mezclan, y los gránulos de tamaño adecuado se preparan mediante un proceso convencional de granulación en seco. (Esto es sólo un granulado inerte, cualquier otro excipiente puede ser utilizado para preparar gránulos para su espesamiento mediante procesos de granulación en seco o mojado, # de manera que gránulos no tengan un agente alcalinizante y no contengan un exceso de humedad y sean compatibles con los gránulos de aspirina. Estos gránulos espesantes deben ser lo suficientemente compatibles para permitir la compresión de dos comprimidos de capa).

30

35

40

Procedimiento

45

La granulación de la aspirina en la primera capa se mezcla con la cantidad suficiente de granulado de lactosa/celulosa microcristalina según sea necesario para tenga un mayor volumen y poder disponer de la granulación suficiente para comprimir una capa satisfactoria. Los gránulos de aspirina junto con los gránulos espesantes se mezclan con estearato de zinc como lubricante. El estearato de zinc puede ser reemplazado por otros lubricantes no alcalinos, es decir, Lubritab® u otras ceras en polvo hidrogenadas con un elevado punto de fusión.

50

Los ingredientes de la segunda capa estarán en forma de gránulos húmedos empleando pasta de almidón u otros materiales de gránulo húmedo, por ejemplo, PVP o HPMC, o puede granularse en seco por compactación. Los gránulos pueden estar medidos y lubricados. Las dos capas del comprimido se comprimen utilizando las herramientas convencionales adecuadas y una prensa de comprimidos bicapa adecuada, para formar el comprimido bicapa de la invención.

55

La cantidad de agentes amortiguadores utilizados en la segunda capa se puede ajustar si es necesario para minimizar los efectos secundarios gastrointestinales. Se debe entender que estos agentes amortiguadores pueden ser reemplazados por otros agentes amortiguadores adecuados, si se desea.

60

Los comprimidos bicapa así formados pueden recubrirse con HPMC (hidroxipropilmetilcelulosa) o Opadry® comercialmente disponibles claro o Dri Klear®. (HPMC) o cualquiera de estos con cualquier color deseado. Esta capa no se limita exclusivamente a las capas con base de HPMC. También se pueden emplear polímeros, es decir, Eudragit E30D (copolímero de ácido acrílico) y otros para dar los comprimidos una capa de acabado.

65

Recubrimiento fórmula (ejemplo):
 Opadry® claro 10%-30%
 Agua purificada cs

5 Procedimiento

Opadry® se dispersa en agua para preparar una dispersión de sólidos al 10% o 30%. * Esta dispersión se utiliza para el recubrimiento de los comprimidos anteriores utilizando equipos de recubrimiento convencionales. La capa de 0,2% a 2% o de cualquier nivel deseado (en función del peso del comprimido bicapa recubierto acabado) se puede aplicar al comprimido de dos capas empleando las técnicas convencionales.

*Agente antiespumante en un nivel de 0,1 a 2% de sólidos, también se pueden incluir en la formulación.

Los comprimidos así formados ofrecen los máximos beneficios y reducen al mínimo la interacción de medicamentos y otros efectos secundarios no deseados.

Se entenderá que la betaína incluida en la capa de amortiguador del comprimido de dos capas de la invención puede sustituirse con cantidades equivalentes de betaínas lipídica y/o lípidos betaína.

20 **Ejemplo 2**

Comprimidos o cápsulas que contienen aspirina con cubierta entérica y betaína, que será preferentemente betaína anhidra, monohidrato de betaína, con la siguiente composición y que se preparan como se describe a continuación.

Fórmula general:

Partículas de aspirina	5 mg y 325 mg
Eudragit L-30D-55	cs
Dietilftalato	cs
Betaínas, la dosis deseada	

30 Procedimiento

Las partículas de aspirina están recubiertas con polímeros entéricos en sistemas acuosos y no acuosos. Eudragit L-30D-55 contiene 10% -15% de dietilftalato (w/w) y se utiliza en un sistema acuoso. La suspensión de recubrimiento se prepara con un contenido sólido de 10% -30%.

Para preparar la suspensión de recubrimiento, el dietilftalato se agrega a la Eudragit L-30D-55 y el contenido se agita hasta que el dietilftalato se haya disuelto completamente. Éste se diluye con agua para obtener la suspensión con contenido sólido deseado. Al utilizar esta suspensión de recubrimiento entérico, las partículas de aspirina están recubiertas de un sistema de recubrimiento de lecho fluido con un inserto de Wurster o con recubrimiento por pulverización superior, por lo que pueden producirse partículas de aspirina entéricas. Las partículas con cubierta entérica se mezclan con los polvos o gránulos de betaína y las mezclas se encapsulan o comprimen con excipientes adecuados (rellenos, aglutinante, desintegradores y lubricantes). Cualquiera de las betaínas enumeradas puede seleccionarse en su nivel de dosis deseado junto con la dosis deseada de aspirina.

Las betaínas también puede estar granuladas, y los gránulos de betaína y los gránulos de aspirina con recubrimiento entérico pueden introducirse por separado en la misma cubierta de la cápsula. Los gránulos de betaína pueden prepararse mediante los procesos de granulación en seco o en húmedo, utilizando excipientes convencionales como es bien sabido en el campo farmacéutico.

Las formulaciones anteriores proporcionan el máximo beneficio y reducen al mínimo los efectos secundarios no deseados y las incompatibilidades.

55 **Ejemplo 3**

Se preparara como se describe a continuación un comprimido de núcleo con un núcleo de la aspirina y un recubrimiento amortiguador con betaína con la siguiente composición.

Fórmula general:

Núcleo de la capa:	Cantidad o % en capa del núcleo
Aspirina granulado	10 mg-325 mg
Lactosa/microcristalina	cs
Celulosa granulado *	
Estearato de zinc	0.1% -0.5

	Cantidad del segundo

Capa externa:	Capa
Carbonato de calcio	5 mg-250 mg
Óxido de magnesio	5 mg -100 mg
Carbonato de Magnesio	5 mg -50 mg
Almidón de maíz	5 mg -50 mg
Betaína	100 mg-1.000 mg
Estearato de magnesio	0,2% -0,5%
Relleno/aglutinante**	cs

*Se trata de un granulado inerte que se incluye si es necesario, sólo como espesante. Éste contendrá un 50%-90% de lactosa anhidra, 10%-50% de celulosa microcristalina, y un 0,1%-0,5% de estearato de zinc. Estos ingredientes se mezclan, y los gránulos de tamaño adecuado se preparan mediante un proceso convencional de granulación en seco. (Esto es sólo un granulado inerte, cualquier otro excipiente puede ser utilizado para preparar gránulos para su espesamiento mediante procesos de granulación en seco o mojado, # de manera que gránulos no tengan un agente alcalinizante y no contengan un exceso de humedad y sean compatibles con los gránulos de aspirina. Estos gránulos espesantes deben ser lo suficientemente compatibles para permitir la compresión de dos comprimidos de capa).

**El relleno/aglutinante puede ser cualquier relleno o aglutinantes de comprimido conocido, tales como la lactosa, celulosa microcristalina, almidón modificado, fosfato de calcio, etc.

30 Procedimiento

La granulación de la aspirina para la primera capa se mezcla con la cantidad suficiente de granulado de lactosa/celulosa microcristalina según sea necesario para aumentar el volumen de manera que se disponga de granulación suficiente para comprimir un núcleo satisfactorio. Los gránulos de aspirina junto con los gránulos espesantes se mezclan con estearato de zinc como lubricante. El estearato de zinc puede sustituirse por otros lubricantes no alcalinos, es decir, Lubritab® u otras ceras hidrogenadas en polvo con un punto de fusión elevado.

Los ingredientes de la capa externa estarán en forma de gránulos húmedos empleando pasta de almidón u otros materiales de gránulo húmedo, por ejemplo, PVP o HPMC, o puede granularse en seco. Los gránulos pueden estar medidos y lubricados. Los comprimidos recubiertos en seco pueden comprimirse usando las herramientas apropiadas y una prensa de comprimidos de capa seca adecuada.

La cantidad de agentes amortiguadores utilizados en la capa externa puede ajustarse como en el ejemplo 1. También pueden utilizarse otros agentes amortiguadores conocidos.

Los modos, los métodos, los usos y las formulaciones tal y como se describe en la solicitud PCT/BE 02/00013 de uno de los solicitantes son también adecuados para las combinaciones de betaína/aspirina en el ámbito de aplicación de la presente invención.

50 Ejemplo 4

Actividad farmacológica en estudios con animales

Aparatos y métodos

Material

ASPEGIC® aspirina inyectable Synthelabo Francia
 Monohidrato de betaína, BETAFIN® (Finnsugar Bioproducts, CULTOR, Helsinki)
 Ratas Wistar, machos, de peso entre 250 y 300 gramos
 Tiopentato de sodio
 Agregómetro CHRONOLOG COULTRONIC S.A. Francia
 ADP Laboratoires Stago Francia

Método

Dosis de aspirina

5 Las dosis de 100 mg/kg y 50 mg/kg de aspirina utilizadas en estos experimentos son las dosis que se sabe que son antitrombóticas en ratas en este modelo. Debido a la conocida resistencia de las ratas a la aspirina, estas altas dosis son necesarias y representan al menos 10 a 25 veces la dosis antitrombótica necesaria en otras especies en la trombosis experimental. Debido a esta especificidad de la rata las proporciones de betaína/aspirina utilizadas en estos experimentos no reflejan la proporción que se utilizará en otras especies. En la práctica clínica en humanos, por ejemplo, se reconoce como antitrombótica una dosis oral diaria de 75 a 300 mg, es decir, de 1 a 5 mg/kg. En esta dosis humana (1 a 5 mg/kg), una cantidad de betaína de 3 a 15 mg/kg o más, estaría de acuerdo con la invención.

Pruebas de agregación

15 La agregación se realiza de acuerdo con los métodos de Cardinal & Flower. Pharmacol. Method.1980 y de la American Journal of Clinical Pathology, 1989; 92: 676-679. Serenely. JD. Whole Blood aggregometry.

20 Después de un período de mantenimiento de 8 días, las ratas son sometidas a un ayuno de 12 horas. La betaína se inyecta por vía subcutánea una hora antes de tomar muestras de sangre. Las ratas se anestesian a continuación con tiopental sódico administrado a una dosis de 200 mg/kg y las muestras de sangre se toman por punción intracardiaca en una solución de citrato trisódico (1 volumen de solución por 3, 8% de citrato por 9 volúmenes de sangre).

25 Tiempo de hemorragia inducida (THI)

(E. Dejana. Bleeding time in rats. Thrombosis Rech. 1982)

30 Se extraen muestras de sangre antes de la prueba. La cola de una rata anestesiada se sumerge durante 5 minutos en un baño de agua a 37°C con el fin de provocar una dilatación de los vasos periféricos, a continuación, la cola se quita y se corta al final, y se pone en marcha el cronómetro. El THI se define como el período de tiempo comprendido entre el corte del extremo de la cola y el final de la hemorragia o sangrado. El final de la hemorragia se define como el momento en que se elimina la última gota de sangre de la cola y no se observa ninguna otra gota durante 180 segundos. Las sustancias se administraron por vía subcutánea 60 minutos antes del corte de la cola.

35 Principio de la trombosis inducida por láser

(Seiffge D. et al, 1989;. Weichter W. et al, 1983)

40 En este modelo, una lesión de la pared vascular es inducida por un rayo láser. Este rayo causa una lesión limitada del endotelio vascular (sólo se destruyen 1 ó 2 células). Esta base de colocación del subendotelio, que es una superficie trombogénica, provoca la adhesión de las plaquetas a través de las glicoproteínas. A esta adherencia de las plaquetas le sigue su activación, forman pseudópodos y secretan el contenido de sus gránulos. Esta activación da como resultado la aparición de puntos de unión de glicoproteínas que son necesarios para que la agregación de las plaquetas entre ellos y para la adhesión plaquetaria a las superficies trombogénicas. Esta lesión se induce en la microcirculación mesentérica de la rata. Es inmediatamente seguida por la formación de un trombo (en pocos segundos). Este trombo, que rápidamente se amplía bajo la influencia del flujo de sangre, crea una embolia antes de ser formados de nuevo.

50 A. Combinación de aspirina 100 mg/kg/betaína 5 mg/kg

El objetivo del estudio fue investigar el efecto de la betaína en varios parámetros en combinación con la aspirina.

55 Protocolo experimental

Dichas sustancias se inyectan por vía subcutánea una hora antes de las pruebas.

Experimento láser

60 (Control de solución salina = 2-3 disparos de láser y 5-6 embolias)

	Número de disparos de láser		Número de embolias	
	AAS 100 mg/kg	AAS 100 mg/kg + betaína 5 mg/kg	AAS 100 mg/kg	AAS 100 mg/kg + betaína 5 mg/kg
Rata 1	4	4	0	0
Rata 2	3	4	1	0
Rata 3	3	4	1	0
Rata 4	3	4	2	0
Rata 5	3	4	2	0
Rata 6	-	4	-	1
Media	3,2 ± 0,45	4 ± 0	1,2 ± 0,84	0,17 ± 0,41

Pruebas de agregación (ADP 5 µM en la concentración final)

5 (Control de solución salina = amplitud ± 15 ohmios y velocidad ± 13 ohmios/min)

	Amplitud (ohmios)		Velocidad (ohmios/min)	
	AAS 100 mg/kg	AAS 100 mg/kg + betaína 5 mg/kg	AAS 100 mg/kg	AAS 100 mg/kg + betaína 5 mg/kg
Rata 1	2	2	4	2
Rata 2	3	0	4	0
Rata 3	2	2	3	3
Rata 4	4	0	5	1
Rata 5	2	2	3	3
Rata 6	-	2	-	3
Media	2,6 ± 0,89	1,33 ± 1,03	3,8 ± 0,84	2 ± 1,26

Hemorragia inducida (corte de la cola, Dejana)

25 (Control de solución salina = ± 110 segundos)

	THI (segundos)	
	AAS 100 mg/kg	AAS 100 mg/kg + betaína 5 mg/kg
Rata 1	340	340
Rata 2	330	320
Rata 3	340	370
Rata 4	345	345
Rata 5	420	360
Rata 6	-	320
Media	355 ± 36,74	342 ± 20,43

30 Debate

La betaína en combinación con el AAS tuvo un efecto leve sobre la hemorragia inducida. Sorprendentemente, la combinación demuestra tener un mejor efecto antitrombótico (más disparos de láser y menos embolias) que el AAS solo, lo que queda confirmado en la prueba de agregación. La betaína potencia el efecto de la aspirina, lo que sugiere su posible actividad en un mecanismo diferente que la aspirina. En este modelo, la combinación de betaína/AAS mostró mejores resultados que la combinación de dipiridamol/aspirina, lo que sugiere un desarrollo clínico futuro.

B. Combinación de aspirina 50 mg/kg/betaína 10 mg/kg

- 5 Protocolo experimental
Betaína monohidrato Finnsugar, ASA Synthelabo
Dichas sustancias se inyectan por vía subcutánea una hora antes de las pruebas.

Experimento láser

- 10 Control de solución salina de NaCl 0, 9% por vía subcutánea una hora antes de los experimentos, la duración de la embolización se expresa en minutos

	Número de disparos de láser	Número de embolias	Duración de la embolización
Rata 1	2	6	3
Rata 2	2	5	2
Rata 3	1	6	3
Rata 4	1	7	4
Rata 5	2	5	2
Rata 6	1	6	4
Media	1,5	5,83	3

- 15 Grupos tratados con AAS 50 mg/kg (n = 6 ratas) o AAS 50 mg/kg + betaína 10 mg/kg (n = 6 ratas) reciben la medicación por vía subcutánea una hora antes de los experimentos

	Número de disparos de láser		Número de embolias		Duración	
	AAS 50 mg/kg	ASA 50+ Betaína 10	AAS 50	AAS 50+ Betaína 10	AAS 50+	AAS 50+ Betaína 10
Rata 1	2	3	4	1	3	0
Rata 2	3	2	3	1	2	0
Rata 3	2	4	3	0	3	0
Rata 4	2	4	4	0	4	0
Rata 5	3	3	3	1	3	0
Rata 6	2	4	3	0	4	0
Media	2,33	3,33	3,33	0,5	2,5	0

Pruebas de agregación (ADP 5 µM en la concentración final)

- 20 Las amplitudes se expresan en ohmios y las velocidades, en ohmios/min.

	Solución salina		AAS 50		AAS 50 + 10 betaína	
	Amplitud	velocidad	Amplitud	velocidad	Amplitud	velocidad
Rata 1	15	14	8	7	2	25
Rata 2	16	14	9	8	0	0
Rata 3	15	13	10	9	1	0
Rata 4	17	13	7	6	0	0
Rata 5	16	15	9	7	2	3
Rata 6	15	12	8	7	2	30
Media	15,67	13,5	8,5	7,33	1,17	1

- 35 Hemorragia inducida por corte en cola (Dejana)

	Solución salina	AAS 50	AAS 50+ Betaína 10
Rata 1	98	183	114
Rata 2	123	192	120
Rata 3	107	176	127
Rata 4	102	163	174
Rata 5	114	185	111
Rata 6	107	180	119
Media	108,5	179,83	127,5

Debate.

5

La betaína en combinación con el AAS tuvo un efecto significativo sobre la hemorragia inducida preservando al mismo tiempo el efecto antitrombótico. La combinación de reducir a 2 veces la dosis terapéutica en ratas (50 mg/kg en lugar de 100 mg/kg) muestra un mejor efecto antitrombótico (más disparos de láser y menos embolias) que el AAS solo a 100 mg/kg, lo que queda confirmado en la prueba de agregación. La combinación de la invención permite de forma clara reducir la dosis efectiva de la aspirina, al tiempo que obtiene una mejora significativa en el efecto terapéutico. La betaína potencia el efecto de la aspirina, lo que sugiere su posible actividad en un mecanismo diferente que la aspirina. Las dos moléculas actúan de manera sinérgica para prevenir la trombosis en este modelo. La combinación de betaína/AAS mostró mejores resultados que la combinación de dipiridamol/aspirina, lo que sugiere el desarrollo clínico futuro.

10

15

Estos resultados muestran que la glicina betaína mantiene tiempo de sangrado del corte de la cola dentro de los valores del control negativo. Además de su actividad antitrombótica, la combinación no comporta ningún riesgo de hemorragia en comparación con los controles positivos.

20

El tratamiento con la combinación de AAS/betaína inhibe completamente las complicaciones tromboembólicas, que se inician por disparos de láser. De hecho, el tratamiento con la combinación de AAS/betaína antes de los disparos de láser vascular disminuye la adherencia de las plaquetas y la agregación de las mismas.

25

El tratamiento con la combinación de AAS/betaína inhibe completamente las complicaciones tromboembólicas. De hecho, el tratamiento con la combinación AAS/betaína antes de la inducción de trombosis mostró un elevado potencial antitrombótico con respecto a todos los parámetros que intervienen en el proceso de formación de trombos.

30

Según los resultados presentados anteriormente, este medicamento también tiene indicaciones anticoagulante, antiagregante y fibrinolítica. La inocuidad que ha demostrado esta combinación hace innecesario un control biológico en los tratamientos a largo plazo.

35

El interés en el uso de la combinación de AAS/betaína se basa en el hecho de que actúa en varios niveles de la hemostasia, es decir, actúa sobre la agregación plaquetaria, la coagulación y la fibrinólisis. Esta actividad es duradera y evita que la administración repetida, lo que constituye una mejora considerable con respecto a los tratamientos existentes. La administración de AAS/betaína no comporta ningún riesgo de hemorragia u otros efectos secundarios (por ejemplo, trombopenia inducida por heparina), lo que constituye un gran avance en la terapia antitrombótica.

40

C. Combinación de aspirina 100 mg/kg/betaína 10 mg/kg

Protocolo experimental

Betaína monohidrato Finnsugar, ASA Sigma Aldrich

Dichas sustancias se inyectan por vía subcutánea una hora antes de las pruebas.

45

Experimento láser

Control de solución salina de NaCl 0,9% por vía subcutánea una hora antes de los experimentos, la duración de la embolización se expresa en minutos

50

	Número de disparos de láser	Número de embolias	Duración de la embolización
Rata 1	2	6	3
Rata 2	2	5	2
Rata 3	1	6	3
Rata 4	1	7	4
Rata 5	2	5	2
Rata 6	1	6	4
Media	1,5	5,83	3

- 5 Los grupos tratados con AAS 100 mg/kg (n = 6 ratas) o AAS 50 mg/kg + betaína 10 mg/kg (n = 6 ratas) reciben la medicación por vía subcutánea una hora antes de los experimentos.

	Número de disparos de láser		Número de embolias		Duración	
	AAS 100 mg/kg	AAS100 + Betaína 10	AAS100	AAS100 + Betaína 10	AAS100	AAS100 + Betaína 10
Rata 1	2	4	2	0	1	0
Rata 2	3	4	2	0	1	0
Rata 3	3	4	1	0	0	0
Rata 4	3	4	1	0	0	0
Rata 5	4	4	0	0	0	0
Rata 6	3	4	2	0	1	0
Media	3	4	1,33	0	0,5	0

Pruebas de agregación (ADP 5 μ M en la concentración final)

10

Las amplitudes se expresan en ohmios y las velocidades en ohmios/min.

	Solución salina		AAS100		AAS100 +betaína 10	
	Amplitud	velocidad	Amplitud	velocidad	Amplitud	velocidad
Rata 1	15	14	3	4	0	0
Rata 2	16	14	3	3	0	0
Rata 3	15	13	2	4	1	2
Rata 4	17	13	2	2	0	0
Rata 5	16	15	1	0	0	0
Rata 6	15	12	4	4	1	0
Media	15,67	13,5	2,5	2,83	0,33	0,33

- 15 Hemorragia inducida por corte en cola en segundos (Dejana)

	Solución salina	AAS 100	AAS 100+ Bet. 10
Rata 1	98	367	270
Rata 2	123	413	290
Rata 3	107	388	285
Rata 4	102	397	240
Rata 5	114	392	265
Rata 6	107	368	250
Media	108,5	387,5	266,7

Debate.

- 20 La betaína en combinación con AAS tuvo un efecto significativo sobre la hemorragia inducida. La combinación demuestra tener un mejor efecto antitrombótico (más disparos de láser y menos embolias) que el AAS solo, lo que

queda confirmado en la prueba de agregación. La betaína potencia el efecto de la aspirina, lo que sugiere su posible actividad en un mecanismo diferente que la aspirina. En este modelo, la combinación de betaína/AAS obtuvo mejores resultados que la combinación de clopidogrel/aspirina, confirmando que esta nueva combinación en esta proporción puede ser de utilidad para su administración parenteral en futuras situaciones clínicas agudas (es decir, angioplastias, prótesis, colocación de stents, cirugía de cadera, prótesis de válvulas del corazón, injertos arteriales y la cirugía de sustitución).

Ejemplo 5:

10 Prueba de actividad farmacológica ex vivo en personas

Estudios de cámara plano-paralela

15 El efecto sinérgico del AAS/betaína sobre la adhesión de plaquetas se estudia mediante la perfusión de sangre en una superficie trombogénica como el colágeno en condiciones de esfuerzo cortante.

Diseño experimental

20 Efecto de la betaína, la aspirina o la combinación de betaína/aspirina sobre la adhesión plaquetaria y la formación de trombos en una superficie recubierta de colágeno.

Se estudió el efecto del AAS/betaína en la adhesión plaquetaria y la formación de trombos en flujo laminar en condiciones de elevado esfuerzo cortante (60 dinas/cm²) sobre una superficie cubierta de colágeno. Este elevado esfuerzo cortante imita la situación de las arterias estenosadas.

25 Se tomaron muestras de la sangre de los cuatro sujetos sanos en el día 1 para determinar los valores basales y el efecto de la betaína cuando se añade in vitro (tabla 1), a continuación, se administró por vía oral a los sujetos una dosis diaria oral de un bolo de 350 mg de AAS durante 3 días y se volvieron a tomar muestras de sangre el día 3 con el fin de determinar el efecto del AAS y de la combinación de AAS + betaína cuando se añade la betaína in vitro a la sangre con aspirina en diferentes concentraciones (tabla 2).

30 La sangre citratada con aspirina de los sujetos fue pre-marcado con mepacrina y expuesta al vehículo solo o a la betaína (20, 40 y 80 μ g/ml) durante 20 minutos antes de la perfusión.

35 *Efecto de la AAS/betaína en la adhesión plaquetaria y en la formación de trombos sobre una superficie recubierta de colágeno.*

40 El efecto del AAS/betaína ha sido evaluado realizando experimentos con 60 dinas/cm² que imitan la trombosis arterial. Antes de la perfusión, la sangre entera citratada se incubó con una solución salina sola o betaína a una concentración de 20, 40 y 80 mg/ml durante 20 minutos y, a continuación se realiza la perfusión en el colágeno a 60 dinas/cm². Al pasar 2 minutos desde la perfusión, las células se fijaron y se calculó el área cubierta por trombos mediante el análisis de las imágenes fluorescentes de los trombos obtenidas por microscopía confocal.

Métodos experimentales

45 Diapositivas recubiertas de colágeno. Las diapositivas de cristal se colocaron con el colágeno (200 μ g/ml; colágeno equino), durante una hora en un baño de agua a 37°C, y se deja que el gel de colágeno se evapore durante 30 minutos bajo una campana de ventilación. La perfusión con sangre entera citratada se inició y continuó durante 2 minutos, entonces la sangre fue retirada del circuito, y los trombos de plaquetas adheridas a la superficie recubierta de colágeno se fijaron y tiñeron con May Grunwald-Giemsa.

50 Las imágenes de trombos de plaquetas fueron digitalizadas utilizando un microscopio óptico conectado a un sistema de análisis de imágenes por ordenador. La superficie ocupada por los trombos y la media de la zona del trombo se evaluaron mediante la detección automática de bordes utilizando las funciones integradas específicas de una imagen de software.

55 Agregación plaquetaria y formación de trombos. Se realizó un ensayo de adherencia plaquetaria de acuerdo con lo descrito anteriormente (Alevriadou et al., 1993; Boccardo et al., 1997), con leves modificaciones. La sangre obtenida en citrato (3,8%) se perfundió a través de una cámara de flujo empleando una bomba de jeringa. Se utilizó una cámara de flujo a 37°C en la que una superficie del canal de la perfusión es un portaobjetos de vidrio recubierto con colágeno equino.

60 Cámara de flujo Las dimensiones de la cámara (30 mm de largo, 1 mm ancho, y 150 micras de espesor) permite obtener una amplia gama de velocidades de corte de caudal bajo de sangre.

65 Ensayo de adhesión del colágeno

La sangre entera citratada se incubó con el tinte fluorescente mepacrina 10 μ M (dihidrocloruro de quinacrina BP; Sigma Chemical, St Louis. MO). La mepacrina concentrada en los gránulos densos de las plaquetas y en los gránulos de leucocitos y, a esta concentración no tiene ningún efecto sobre la función plaquetaria normal (3). Cualquier fluorescencia dentro de los eritrocitos se aplaca con la hemoglobina. La sangre se pre-incubó 5 minutos a 37 ° C antes de la perfusión. El sistema se llena con PBS con pH 7.3, a continuación, la perfusión de sangre se inició y se mantiene a la tasa de flujo constante de 1500 seg⁻¹ (que corresponde a un esfuerzo cortante de 60 dinas/cm²). Después de 2 minutos, la perfusión se detuvo y la diapositiva con la monocapa de colágeno se deshidrató y se fijó en acetona durante 20 minutos.

Las imágenes de trombos de plaquetas en la superficie de colágeno fueron obtenidas por un microscopio láser confocal invertido. La superficie ocupada por trombos se evaluó mediante la detección automática de bordes utilizando las funciones integradas específicas de una imagen de software.

Resultados

15 1) *Efecto de la betaína en la adhesión plaquetaria y la formación de trombos en el colágeno.*

Formación de trombos en la superficie recubierta de colágeno estudiada en el esfuerzo cortante de 60 dinas/cm² en la que está involucrado el factor Von Willebrand . El efecto de la betaína añadido la sangre no estimulada profundida en el colágeno a un esfuerzo cortante elevado (60 dinas/cm²) muestra una actividad inhibitoria que depende de la dosis de AAS/betaína. Como se muestra en la Tabla 1, la sangre tratada con betaína en la concentración de 80 μ g/ml mostró una reducción significativa (- 49%) en la deposición de plaquetas con respecto al vehículo. La formación de trombos de sangre incubada con ASA/betaína a 20 y 40 mg/ml se inhibió con un 15 y 41% respectivamente.

25 2) *Efecto de la AAS/betaína en la formación de trombos en el colágeno.*

Formación de trombos en la superficie recubierta de colágeno estudiada en el esfuerzo cortante de 60 dinas/cm² en la que está involucrado el factor Von Willebrand . El efecto de la betaína y de la combinación de AAS/betaína añadido a la sangre no estimulada profundida en el colágeno a un esfuerzo cortante elevado (60 dinas/cm²) muestra una actividad inhibitoria que depende de la dosis de AAS/betaína. Como se muestra en la Tabla 2, la sangre con aspirina tratada con betaína en una concentración de 80 μ g/ml mostró una reducción significativa (-63%) en la deposición de plaquetas con respecto al vehículo y una reducción significativa con respecto a la aspirina sola (- 51%) y a la betaína sola (- 27%).

35

Tabla 1:

Sujeto	Solución salina	betaína 20 µg/ml	betaína 40 µg/ml	betaína 80 µg/ml
1	100586	88746	66852	57544
2	145921	135241	92433	81585
3	165239	122369	89628	76654
4	175692	154425	95645	82579
Media	146859	125195	86139	74590

Los datos se expresan como el área cubierta por trombos (píxeles/campo).
La sangre se incubó con solución salina o betaína durante 20 minutos.

5

Tabla 2:

Sujeto	Solución salina	AAS + Solución salina	AAS+betaína 20 µg/ml	AAS+betaína 40 µg/ml	AAS+betaína 80 µg/ml
1	100586	72856	65439	59422	45253
2	145921	121321	121822	76754	55114
3	165239	132458	104583	69575	55752
4	175692	122652	106869	85856	62687
Media	146859	112322	99678	72857	54701

Los datos se expresan como el área cubierta por trombos (píxeles/campo).
La sangre con aspirina se incubó con solución salina o betaína durante 20 minutos.

10

Comentarios

En este ensayo hemos analizado el posible efecto antitrombótico de la betaína y de la combinación de AAS/betaína en la formación de trombos en condiciones de flujo controlado. Se observó que bajo un nivel del esfuerzo cortante lo suficientemente alto como para imitar el que se halla en la microcirculación, la betaína y la combinación de AAS/betaína inhiben significativamente la deposición plaquetaria y la consiguiente formación de trombos con el respeto a la sangre tratada con vehículo. La combinación AAS/betaína fue más eficaz que la aspirina sola o la betaína. Estos ensayos muestran claramente el efecto sinérgico y adictivo de las 2 moléculas, a saber, la betaína y la aspirina, cuando se utilizan de forma combinada en un modelo de trombosis experimental humana ex vivo. Estos resultados predicen la eficacia clínica de las combinaciones mencionadas.

15

20

Usos de la invención

25

En vista de las especificaciones mencionadas, la invención también se refiere por tanto, a:

- el uso de las mezclas de betaínas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de los problemas vinculados a una o más glicoproteínas, sobre todo al receptor de una o más glicoproteínas, preferentemente al receptor de las glicoproteínas Ib y IIb IIIa.

30

- el uso de las mezclas de betaínas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de los problemas vinculados a una o más glicoproteínas, sobre todo al receptor de una o más glicoproteínas, preferentemente al receptor de las glicoproteínas IIb IIIa. para inhibir la agregación plaquetaria.

- el uso de las mezclas de betaínas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención de los problemas vinculados a una o más glicoproteínas, sobre todo al receptor de una o más glicoproteínas, preferentemente al receptor de las glicoproteínas IIb IIIa, para inhibir la adhesión de células.
- 5 - composición farmacéutica que incluya insulina y las mezclas de betaínas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
 - composición farmacéutica que incluya un agente anti canceroso y, al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- 10 - composición farmacéutica que incluya un antibiótico y, al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
 - uso de betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente antagonista glicoproteico, en particular, como antagonista de la glicoproteína Ib y/o glicoproteína IIb IIIa, para la preparación de una composición farmacéutica
- 15 - uso de betaína, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados con el cáncer, en particular, a la metástasis de las células cancerosas
 - uso de betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la circulación de la sangre, en particular a la microcirculación sanguínea
- 20 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la quimioterapia
 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la diabetes.
- 25 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados al envejecimiento
 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a los anticonceptivos orales con estrógenos.
- 30 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la circulación extracorpórea de la sangre, en particular a los problemas relacionados con la diálisis y con la hemodiálisis.
 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas relacionados con las inflamaciones, especialmente con los problemas inflamatorios internos.
- 40 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas relacionados con mordeduras, especialmente las de animales venenosos.
 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a un shock post-traumático o a un shock post-quirúrgico.
- 45 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a los shocks sépticos,
 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la embolia, en particular, a la embolia cerebral y/o embolia pulmonar
- 50

- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas asociado a un infarto
- 5 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados al aneurisma
- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la flebitis
- 10 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la angina de pecho.
- 15 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas de trombosis, en particular, los problemas vinculados a la reoclusión del sistema vascular y/o a la trombólisis y/o la angioplastia
- 20 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados al uso de colas hemoplásticas o hemostáticas, en particular al de pegamento de fibrinógeno, el pegamento de fibrina, la cola de colágeno, el pegamento de trombina
- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados al embarazo
- 25 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas de trombosis, en particular de los problemas de trombosis coronaria, y/o trombosis venosa
- 30 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas de bacterias y/o problemas infecciosos y/o problemas debido a virus y/o problemas debido a los hongos
- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas de asma.
- 35 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados a la osteoporosis
- 40 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente terapéutico activo para la preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento o la prevención o la estabilización de los problemas vinculados con los injerto de piel y/o tejido y/o de hueso y/o células
- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente antagonista para la serotonina y/o ácido araquidónico y/o epinefrina y/o adrenalina y/o la trombina y/o ristocetina para la preparación de un composición farmacéutica
- 45 - usos anteriormente descritos para la preparación de una forma farmacéutica, posiblemente como un kit, con un agente activo distinto de la betaína, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos para su administración (simultánea o sucesiva, siguiendo la misma pauta de administración u otra distinta) de dicho otro agente terapéutico activo y de betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y sus mezclas
- 50 - composición edulcorante con al menos un edulcorante y al menos betaínas, mezclas de las mismas y ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- Composición edulcorante con al menos betaínas, mezclas de las mismas y ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, y/o sus mezclas

- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente para mejorar la propiedad edulcorante de un edulcorante, en particular, de un edulcorante sintético
- 5 - proceso de preservación para las células y/o plaquetas en un medio, en particular, en un medio de sangre o fracción, en el que dicho medio se agrega o se mezcla con betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- dispositivo con una superficie en contacto con una fibrina y/o fibrinógeno y/o colágeno, dicha superficie está hecha y tratada con una composición que contiene al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- 10 - Dispositivo artificial destinado a ser implantado en un cuerpo vivo con una superficie en contacto con la sangre, dicha superficie está hecha y/o tratada con una composición que contiene al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y mezclas
- Dispositivo artificial destinado a ser implantado en un cuerpo vivo con una superficie en contacto el cuerpo vivo, dicha superficie está hecha y/o tratada con una composición que contiene al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y mezclas
- 15 - Composición que contiene al menos fibrinógeno y al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas
- Composición que contiene al menos colágeno y betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas
- 20 - Proceso para el tratamiento de la sangre o fracción y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos por ósmosis y/u ósmosis inversa, en el que, antes y/o durante y/o después de la ósmosis u ósmosis inversa, dicha sangre se agrega o se mezcla con al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- Proceso para el tratamiento de la sangre o fracción y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos por centrifugación, en el que, antes y durante/o y/o después de la centrifugación, dicha la sangre se agrega o se mezcla con al menos betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas
- 25 - Material biológico o material sintético para implantes, sobre todo para implantes óseos, estando dicho material tratado con betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos, y/o una composición que contenga dicho compuesto
- Proceso de tratamiento de un paciente que sufre de un problema de los arriba enumerados, en el que una cantidad efectiva de betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos se administra a dicho paciente, con el fin de tratar y/o estabilizar dicho problema
- 30 - Proceso para la prevención de uno de los problemas arriba enumerados en un paciente, en el que una cantidad efectiva de betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o mezclas de los mismos se aplica a dicho paciente, a fin de evitar dicho problema,
- 35 - uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente anti aglutinante, para la preparación de una composición farmacéutica
- uso de las betaínas, mezclas de las mismas y el ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y/o sus mezclas, como agente fluidificante de la sangre, para la preparación de una composición farmacéutica
- 40 La aspirina se emplea preferentemente en forma de ácido salicílico acetato también conocido como ácido acetilsalicílico.
- Puede emplearse en una incorporación del ácido salicílico.
- 45 También pueden emplearse sales de salicilato.
- En una realización, las combinaciones de la invención serán útiles para el tratamiento del dolor, la inflamación, la fiebre reumatoide, la artritis reumatoide, osteoartritis, formas juvenil y adulta de la artritis, gota, dismenorrea, dolores musculares y dolor dental.
- 50 En una realización, los modos, los métodos, las combinaciones, los usos y formulaciones como se describen en la solicitud PCT/SE 02/00013 de uno de los solicitantes son también adecuados para las combinaciones de aspirina/betaínas cuando se formulan o se combinan con medicamentos antitrombóticos, anti-inflamatorios, anti cancerígenos y medicamentos contra la diabetes.

En una realización, los modos, los métodos, las combinaciones, los usos y formulaciones como se describen en la solicitud PCT/SE 02/00013 de uno de los solicitantes son también adecuados para las betaínas/aspirina cuando las betaínas se formulan en formas de liberación controlada o lenta.

- 5 Las combinaciones de la invención pueden ser útiles para terapias a largo plazo como enfermedades vasculares oclusivas, inflamación, cáncer y diabetes.

REIVINDICACIONES

1. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas por la combinación farmacéutica oral que comprende al menos:
- 5 - un primer compuesto seleccionado del grupo que consta de ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y sales farmacéuticas de estos,
- un segundo compuesto seleccionado del grupo que consta de glicinabetaina anhidra y monohidrato de glicinabetaina,
- 10 en que dicha combinación comprende menos de 100 mg de dicho primer compuesto expresado como ácido acetilsalicílico y
en que la cantidad del segundo compuesto es al menos 5 veces la cantidad, calculada como peso de ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.
- 15 2. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación anterior, caracterizadas porque comprenden una cantidad de dicho primer compuesto, calculada como ácido acetilsalicílico, de menos de 85 mg, ventajosamente de menos de 75 mg, preferentemente de menos de 60 mg.
- 20 3. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque comprenden una cantidad de ácido acetilsalicílico o una sal farmacéutica de este que corresponde a 3 a 80 mg, ventajosamente de 5 a 75 mg, preferentemente de 10 a 75 mg, calculada como ácido acetilsalicílico.
- 25 4. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque la cantidad del segundo compuesto está comprendida entre 5 y 25 veces la cantidad, calculada como peso de ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.
- 30 5. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque se preparan al menos a partir de una mezcla en la que al menos el 50% en peso, preferentemente al menos el 90% en peso del primer compuesto y al menos el 50% en peso, preferentemente al menos el 90% en peso del segundo compuesto están en forma soluble.
- 35 6. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque el segundo compuesto está al menos en una forma de liberación controlada y/o en la que el primer compuesto está al menos parcialmente en una forma de liberación inmediata.
- 40 7. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque el primer compuesto está al menos parcialmente en una forma de liberación inmediata.
- 45 8. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque comprenden partículas secas, especialmente micropartículas, preparadas por secado de una mezcla en la que el primer compuesto y el segundo compuesto están parcialmente en una forma soluble.
- 50 9. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación 1, caracterizadas porque el primer compuesto y el segundo compuesto se combinan en la forma seleccionada del grupo que consta de una matriz, un gel, un hidrogel, una cera y un vehículo poroso, un comprimido bicapa y una combinación de estos.
- 55 10. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por la forma de dosificación unitaria farmacéutica oral que comprende al menos una combinación farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9.
- 60 11. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por un kit para la administración diaria, en que dicho kit comprende al menos:
- 65 - una primera formulación oral que comprende un primer compuesto seleccionado del grupo que consta de ácido acetilsalicílico, ácido salicílico y sales farmacéuticas de estos, y
- una segunda formulación oral que comprende un segundo compuesto seleccionado del grupo que consta de glicinabetaina anhidra y monohidrato de glicinabetaina,
- en el que la primera formulación oral comprende menos de 100 mg de dicho primer compuesto expresado como ácido acetilsalicílico y
en el que la cantidad del segundo compuesto en la segunda formulación oral es al menos 5 veces la cantidad, calculada como ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.
12. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación anterior, caracterizadas porque la primera formulación oral comprende una cantidad de dicho primer compuesto, calculada como ácido acetilsalicílico, de menos de 85 mg, ventajosamente de menos de 75 mg, preferentemente de menos de 60 mg.

13. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicación anterior, caracterizadas porque está adaptado a la preparación de una combinación según una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9.
- 5 14. Composiciones de betaína y ácido salicílico, según reivindicaciones anteriores, caracterizadas por el uso de
- un primer compuesto seleccionado del grupo que consta de ácido acetilsalicílico, ácido salicílico, sales farmacéuticas de estos y
 - un segundo compuesto seleccionado del grupo que consta de glicinabetaina anhidra y monohidrato de glicinabetaina
- 10 para la preparación de un medicamento oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 o una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10 o un kit según una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13 para el tratamiento o la prevención de trastornos del flujo sanguíneo o el tratamiento o la prevención del cáncer o
- 15 para el tratamiento o la prevención de la diabetes o para el tratamiento o la prevención de problemas intestinales o para el tratamiento o la prevención de inflamaciones.
- 20 15. Composiciones de betaína y ácido salicílico, donde la composición farmacéutica oral es una combinación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y se caracteriza porque dicha composición comprende una betaína y aspirina en una formulación, en la que la betaína y la aspirina se formulan conjuntamente en un comprimido bicapa, de modo que la aspirina está presente en una primera capa y la betaína está presente en una segunda capa en una cantidad de al menos 5 veces la cantidad de aspirina.
- 25 16. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 15, la capa que contiene la betaína incluye también uno o más agentes tamponantes.
- 30 17. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según reivindicación 15, el comprimido incluye un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea a dicho núcleo y en la que una de las dos, betaína o aspirina, está presente en el núcleo y la otra está presente en una capa de recubrimiento que rodea al núcleo.
- 35 18. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según reivindicación 15, el comprimido incluye un núcleo y una capa de recubrimiento que rodea a dicho núcleo y en la que una mezcla de la betaína y la aspirina está presente en el núcleo y una de las dos, betaína o aspirina, está presente en la capa de recubrimiento que rodea al núcleo.
- 40 19. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según reivindicación 17, la aspirina está presente en el núcleo y la betaína está presente en la capa de recubrimiento.
- 45 20. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 19, la aspirina está presente en el núcleo y la betaína presente en la capa de recubrimiento está en una forma de liberación controlada.
- 50 21. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 20, la betaína está presente en el núcleo en una forma de liberación controlada y la aspirina está presente en la capa de recubrimiento.
- 55 22. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 21, la capa de recubrimiento incluye también uno o más agentes tamponantes.
- 60 23. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 22, la capa de recubrimiento incluye también uno o más agentes tamponantes y una o más películas protectoras.
- 65 24. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 23, la betaína se selecciona del grupo que consta de glicinabetaina anhidra y monohidrato de glicinabetaina.
25. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 24, incluye además un recubrimiento exterior de protección o capa de acabado que rodea a dicho comprimido.
26. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 15, la aspirina está en forma de gránulos de aspirina con recubrimiento entérico.

27. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 1, en forma de un comprimido bicapa, comprende una primera capa que comprende gránulos de aspirina y uno o más excipientes y una segunda capa que comprende una betaina y uno o más compuestos tamponantes y uno o más excipientes.

5
28. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica según se define en la reivindicación 27, la primera capa comprende gránulos de aspirina, uno o más agentes de masa y opcionalmente un lubricante y la segunda capa comprende una betaina, opcionalmente un agente de granulación húmeda, uno o más compuestos tamponantes seleccionados del grupo que consta de carbonato de calcio, óxido de
10 magnesio, carbonato de magnesio y mezclas de estos y opcionalmente estearato de magnesio.

29. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque la composición farmacéutica según se definen en una cualquiera de las reivindicaciones 15 a 28, incluye además un antitrombótico o un anticancerígeno o un antiinflamatorio o un antibiótico o un antidiabético o un antioxidante.

15
30. Composiciones de betaína y ácido salicílico, caracterizadas porque en la composición farmacéutica de la reivindicación 1, la cantidad del segundo compuesto es al menos 20 veces, por ejemplo 30, 40, 50, 70, 85 o 100 veces la cantidad, calculada como peso de ácido acetilsalicílico, de dicho primer compuesto.