(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 397 413**

(51) Int. CI.:

A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.08.2008 E 08785371 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.09.2012 EP 2185130**

(54) Título: **Procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene clorhidrato de donepezilo en forma amorfa**

(30) Prioridad:

11.08.2007 DE 102007037932

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.03.2013

(73) Titular/es:

ZHEJIANG HUAHAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. (50.0%)
XUNQIAO, LINHAI
ZHEJIANG 317-024, CN y
ALFRED E. TIEFENBACHER GMBH & CO. KG (50.0%)

(72) Inventor/es:

HONGXI, WANG;
JUNQING, PENG y
GONGYUN, HU

(74) Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

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

Procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene clorhidrato de donepezilo en forma amorfa

La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido para el tratamiento de la demencia o la enfermedad de Alzheimer, que contiene la sal de hidrocloruro de donepezilo en forma amorfa. El clorhidrato de donepezilo es un principio activo para el tratamiento de la demencia y la enfermedad de Alzheimer. El clorhidrato de donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa que, bajo el nombre Aricept®, se comercializa en forma de comprimidos recubiertos de 5 mg o 10 mg.

El documento de patente europea EP 0 296 560 describe en el ejemplo 4, por primera vez la preparación clorhidrato de donepezilo. El clorhidrato de donepezilo muestra un pronunciado polimorfismo. Así, el documento WO 97/46527 describe cinco formas cristalinas diferentes de clorhidrato de donepezilo, es decir, las formas polimórficas I-V. Los polimorfos I y IV son hidratos cristalinos y tienen un contenido en agua de aproximadamente 5%-6%, o aproximadamente 11%-12%. Los polimorfos II, III y V, sin embargo, no son hidratos. El documento WO 97/46527 describe en los ejemplos, que la forma polimórfica I del clorhidrato de donepezilo se puede convertir por secado a presión reducida, en su forma polimórfica II, o por secado a presión atmosférica, se puede convertir en su forma polimórfica III. Además, en los ejemplos se describe la conversión de clorhidrato de donepezilo amorfo en la forma polimórfica II o IV, la conversión de la forma II a la forma IV y la conversión de la forma IV en la forma V.

El documento WO 2004/087660 da a conocer un procedimiento para preparar clorhidrato de donepezilo amorfo, en donde el clorhidrato de donepezilo se disuelve en una mezcla de disolvente alcohólico y un disolvente clorado, tal como diclorometano o cloroformo, y después se elimina el disolvente, por ejemplo, mediante liofilización, destilación a presión reducida, secado por pulverización, etc.

El documento WO 2004/092137 describe las formas cristalinas H1 y H2, así como un monohidrato y sesquihidrato de clorhidrato de donepezilo.

El documento DE 10 2005 060 377 describe el procedimiento para preparar un comprimido que contiene el clorhidrato de donepezilo en la forma cristalina I, mezclando el clorhidrato de donepezilo en la forma cristalina I con aditivos y sometiendo a compresión directa.

En el caso de un polimorfismo pronunciado, es importante que en la composición farmacéutica, con la que se administra el clorhidrato de donepezilo al paciente, el principio activo esté contenido en una única forma cristalina, también después del almacenamiento, para garantizar una actividad terapéutica constante del principio activo. Se sabe que diferentes formas cristalinas del mismo principio activo, se diferencian, por ejemplo, en la solubilidad y la tasa de disolución, lo que puede afectar esencialmente a la tasa de absorción y la biodisponibilidad del principio activo. Para el clorhidrato de donepezilo, el requisito de estabilidad no se satisface fácilmente, ya que sus formas cristalinas polimórficas, tales como las descritas en el documento WO 97/46527, se pueden convertir entre sí fácilmente. Además, ya ligeras modificaciones del mismo proceso de cristalización pueden dar como resultado diferentes formas polimórficas de clorhidrato de donepezilo.

El uso de un material amorfo representa una buena solución para los problemas descritos anteriormente, en el caso de un principio activo con un polimorfismo pronunciado. El clorhidrato de donepezilo no cristalino o amorfo muestra tanto una buena solubilidad como una tasa de disolución rápida, de modo que está asegurada una buena biodisponibilidad.

Así, el documento EP-A-1378238 A describe composiciones farmacéuticas que contienen un clorhidrato de donepezilo en forma amorfa. Los comprimidos que contienen clorhidrato de donepezilo en forma amorfa, se obtuvieron mediante granulación en húmedo, disolviendo el clorhidrato de donepezilo primero en agua y la solución obtenida se granuló con una mezcla sólida de vehículos y aditivos. La granulación en húmedo mediante la disolución del clorhidrato de donepezilo en el líquido de la granulación, conduce de este modo a un granulado, en el que el principio activo está presente en forma amorfa.

El documento WO 2004/000317 da a conocer la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de donepezilo amorfo, que se caracteriza porque el clorhidrato de donepezilo se prepara *in situ* por disolución o dispersión de donepezilo como una base libre en un disolvente farmacéuticamente aceptable y una solución de ácido clorhídrico, y se estabiliza por la adición de un inhibidor de la cristalización. En una realización alternativa, la preparación *in situ* de un clorhidrato de donepezilo amorfo se puede realizar en presencia de un inhibidor de la cristalización. Como inhibidores de la cristalización preferidos se mencionan los derivados de celulosa y polivinilpirrolidona, así como sus derivados.

El documento WO 2004/071486 da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de donepezilo en forma amorfa. Se afirma que el clorhidrato de donepezilo amorfo, que se ha preparado por liofilización de una solución acuosa, es extremadamente higroscópico y tiende a absorber agua y humedad del aire, lo que afecta de forma significativamente negativa a la procesabilidad del material, especialmente en términos de sus propiedades de flujo y estabilidad física (por ejemplo, se puede producir una recristalización). El documento WO 2004/071486 describe además, que la realización de una liofilización de una solución acuosa que contiene clorhidrato de donepe-

zilo, conduce a un producto no higroscópico, estable química y físicamente, si la liofilización se realiza en presencia de un componente inactivo. Como componentes inactivos particularmente adecuados se puede indicar la lactosa, la polivinilpirrolidona y el polietilenglicol, así como mezclas de los mismos.

El documento WO 2005/065645 da a conocer composiciones farmacéuticas que contienen donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en forma amorfa, en donde mediante la adición de un vehículo polimérico farmacéuticamente aceptable, se estabiliza y se conserva la forma amorfa del principio activo en la formulación. Como vehículos poliméricos adecuados, se pueden mencionar, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), polipropileno, poli(cloruro vinilo), poli(acetato de vinilo), polietilenglicol, etc. Un soporte polimérico particularmente preferido es la polivinilpirrolidona que tiene un peso molecular de aproximadamente 2500 a aproximadamente 3,0 millones, preferiblemente de aproximadamente 10.000 a aproximadamente 450.000. Las composiciones descritas se pueden preparar mediante la combinación de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, el vehículo polimérico y un disolvente, tal como agua, preferiblemente de manera que se obtenga una solución que después de eliminar el disolvente, presente una dispersión sólida del principio activo en el vehículo polimérico.

El documento WO 2006/063025 da a conocer composiciones farmacéuticas físicamente estables que contienen donepezilo o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, en forma amorfa, en donde la estabilidad física significa que el principio activo amorfo en la composición, incluso después del almacenamiento, no está sometido a recristalización. Además, se describe la preparación de un clorhidrato de donepezilo amorfo, en particular en forma de polvo, que comprende la conversión de uno o varios de los polimorfos cristalinos conocidos del clorhidrato de donepezilo, disolviendo la sal en un disolvente orgánico tal como, por ejemplo, metanol y/o diclorometano, poniendo en contacto la solución resultante con un antidisolvente en un estado supercrítico o casi supercrítico, como por ejemplo CO_2 supercrítico, de modo que el clorhidrato de donepezilo en forma amorfa y en forma de partículas se extrae de la solución. También se da a conocer un método para preparar un clorhidrato de donepezilo amorfo en forma de partículas, en donde uno o varios polimorfos cristalinos de clorhidrato de donepezilo se someten a un proceso de secado por pulverización, en presencia de un excipiente estabilizante.

Los procedimientos conocidos de la técnica anterior para la preparación de composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato de donepezilo en forma amorfa, emplean clorhidrato de donepezilo amorfo como material de partida, ya sea en forma no estabilizada, o en forma estabilizada por adición de excipientes adecuados en caso de preparación *in situ*, liofilización, secado por congelación, secado por pulverización, etc.

Por el contrario, el documento WO 2006/045512 da a conocer una composición farmacéutica estable que contiene un clorhidrato de donepezilo cristalino en forma de hidrato y que muestra un contenido en agua de 3-10% en peso (Karl Fischer). El documento WO 2006/045512 da a conocer que cuando se emplea clorhidrato de donepezilo en forma cristalina e hidratada, es decir, un hidrato cristalino como material de partida para la preparación de composiciones farmacéuticas, no se observa ninguna conversión del material de partida cristalino debido a la estabilización como hidrato durante el procesamiento a una composición farmacéutica, por ejemplo, después de una granulación en húmedo. Este fenómeno se atribuye a la mayor estabilidad de los hidratos cristalinos de clorhidrato de donepezilo, como ocurre, por ejemplo, en las formas polimórficas I y IV. Por lo tanto, la forma polimórfica I del clorhidrato de donepezilo se considera un monohidrato con un contenido teórico en agua de aproximadamente 4,1% en peso (Karl Fischer). También se describe que, además de la mayor estabilidad de las sales de clorhidrato de donepezilo cristalinas e hidratadas, la conversión de los hidratos cristalinos a otras formas cristalinas de clorhidrato de donepezilo, como por ejemplo, a las formas deshidratadas, se puede evitar ajustando el contenido en agua de los aditivos utilizados. Así, en una realización preferida, la diferencia en el contenido de agua entre el hidrato cristalino de clorhidrato de donepezilo utilizado y los otros excipientes respectivos, es menor de 4% en peso, preferiblemente menor de 3% en peso, y más preferiblemente menor que 2% en peso (Karl Fischer). A través de estas pequeñas diferencias en el contenido en agua, se debe evitar una conversión del agua de cristalización procedente del principio activo utilizado, en los otros excipientes, o viceversa.

Dado el estado de la técnica descrito anteriormente, era por lo tanto un objeto de la presente invención proporcionar un procedimiento para preparar un comprimido que contiene clorhidrato de donepezilo en forma amorfa, en donde se minimizan o incluso se evitan los problemas conocidos de la técnica anterior en el procesamiento del clorhidrato de donepezilo en forma amorfa, por ejemplo, por su higroscopicidad, baja densidad aparente, comportamiento de flujo defectuoso y estabilidad física defectuosa.

Este objeto se consigue por el procedimiento especificado en las reivindicaciones.

Se ha encontrado que durante el prensado de una masa de comprimido que comprende un granulado, en donde el granulado contiene un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada, se puede obtener un comprimido, que a su vez contiene el clorhidrato de donepezilo en forma amorfa. El procedimiento de acuerdo con la invención se caracteriza además porque el clorhidrato de donepezilo cristalino y deshidratado muestra un contenido en agua residual de 3-7% en peso y el granulado se obtiene por granulación en húmedo. En el caso de clorhidrato de donepezilo cristalino en forma deshidratada, se trata de aquellos clorhidratos de donepezilo cristalinos que se pueden obtener por secado, es decir deshidratación de los clorhidratos de donepezilo hidratados y cristalinos. Como ejemplos de un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada, se pueden mencionar las formas poli-

morfas II, III y V que se pueden obtener mediante secado, por ejemplo, a partir del hidrato cristalino del chlorhidrato de donezepilo, compo p. ej., a partir de la forma polimórfica I de acuerdo con los Ejemplos 24 a 27 y 56, o a partir del polimorfo IV, de acuerdo con el Ejemplo 109 del documento WO 97/46527. Los clorhidratos de donepezilo cristalinos y deshidratados generalmente tienen un contenido en agua residual, por lo que, por ejemplo, en función del procedimiento de preparación, las condiciones de almacenamiento o la humedad ambiental, se puede adsorber agua "libre", es decir, agua que no está unida al cristal como agua de cristalización, en el material cristalino y deshidratado. En consecuencia, los contenidos en agua mencionados en los ejemplos del documento WO 97/46527, fluctúan para el polimorfo II desde 0,19% en peso - 2,33% en peso, para el polimorfo III desde 0,03% en peso - 0,65% en peso, y para el polimorfo V solo se menciona un contenido en agua de 0,28% en peso, ya que solo se ofrece un ejemplo para la preparación del polimorfo V. El experto en la técnica conoce por supuesto que en el procesamiento del material deshidratado (por ejemplo, a comprimidos), pueden aparecer contenidos en agua residual mucho mayores (o "humedad residual"), por ejemplo, de 3-7% en peso o 4-7% en peso, por ejemplo, mediante adsorción de agua desde el medio ambiente durante el almacenamiento.

El comprimido preparado según el procedimiento de acuerdo con la invención, contiene clorhidrato de donepezilo en forma amorfa. Este comprimido tiene habitualmente un contenido en agua residual de 2-15% en peso, preferentemente 5-10% en peso, y lo más preferiblemente 7-9% en peso, por ejemplo, debido a la adsorción de agua a partir del medio ambiente o al uso de excipientes húmedos, farmacéuticamente aceptables.

El granulado empleado en el procedimiento de acuerdo con la invención, que contiene el clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada y, en particular, preferentemente, las formas polimórficas II, III o V, o mezclas de las mismas, se obtiene mediante granulación en húmedo.

Por lo tanto, en una realización preferida, la granulación en húmedo comprende las etapas de:

a) preparar una mezcla sólida que comprende un clorhidrato de donepezilo y excipientes farmacéuticamente aceptables,

b) granular la mezcla con un líquido de granulación que consiste en agua, disolventes orgánicos o mezclas de los mismos, y

c) secar el granulado húmedo obtenido en la etapa (b), para obtener un granulado seco.

Para la preparación de la mezcla sólida en la etapa a) se emplea preferiblemente un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina, en particular un clorhidrato de donepezilo que está en forma cristalina e hidratada. En una realización preferida, se emplea una mezcla sólida que contiene la forma polimórfica I o IV, o mezclas de las mismas. En particular, se prefiere un procedimiento que comprende las etapas de:

a) preparar una mezcla sólida que contiene el clorhidrato de donepezilo en la forma polimórfica I y excipientes farmacéuticamente aceptables,

b) granular la mezcla con un líquido de granulación que consiste en una mezcla de agua y un alcohol (tal como etanol o isopropanol),

c) secar el granulado húmedo obtenido en la etapa (b), en donde el granulado seco contiene el clorhidrato de donepezilo en la forma polimórfica V,

d) preparar una masa de comprimido que comprende el granulado de la etapa (c), y

e) comprimir la masa de comprimido para formar un comprimido que contiene el clorhidrato de donepezilo en forma amorfa.

Se encontró que las formas ricas en agua, es decir, las formas hidratadas y cristalinas del clorhidrato de donepezilo se pueden convertir en las formas deshidratadas y cristalinas, mediante la elección apropiada de las condiciones de secado para el granulado en la etapa (c). Si en un secador de lecho fluidizado, el granulado tiene, por ejemplo, una temperatura de 40-55ºC, preferiblemente 45-50°C y un contenido en agua residual, por ejemplo, de 3% en peso o menor (pérdida por desecación), la conversión de la forma cristalina e hidratada del clorhidrato de donepezilo en su forma deshidratada, es completa. A una temperatura de entrada de aire de 45-65ºC, preferiblemente 50-60ºC y lo más preferiblemente 50-55ºC, y un caudal de aire seco de aproximadamente 800 a aproximadamente 2000 m^3/h, el contenido en agua y la temperatura mencionados anteriormente para el granulado se alcanza después de aproximadamente 20-40 min. Sin embargo, otros tipos de secado, tal como el secado al vacío, se pueden utilizar para el granulado.

Después de comprimir una masa de comprimido que contiene el granulado descrito anteriormente, el clorhidrato de donepezilo se encuentra presente en forma amorfa. La razón de por qué se produce una conversión de una forma cristalina del clorhidrato de donepezilo, preferiblemente una forma cristalina y deshidratada, en su forma amorfa durante la compresión de la masa de comprimido, todavía no se ha aclarado completamente. Sin desear estar vinculado a la siguiente explicación, la conversión en la forma amorfa se puede inducir posiblemente por la presión elevada

que se produce durante la compresión o ya durante la preparación de la masa de comprimido por resorción de agua a partir del medio ambiente o de los excipientes añadidos a la masa de comprimido. El comprimido preparado según el procedimiento de acuerdo con la invención, es estable físicamente, es decir, no se produce una recristalización del clorhidrato de donepezilo amorfo.

Como otro aspecto de la presente invención, se ha encontrado que un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina e hidratada se puede emplear para la preparación de un granulado, en donde el clorhidrato de donepezilo está contenido en forma cristalina y deshidratada, mostrando el clorhidrato de donepezilo cristalino y deshidratado un contenido en agua residual de 3-7% en peso.

Para la preparación de la mezcla sólida y la masa de comprimido, se pueden utilizar los excipientes farmacéuticamente aceptables convencionales.

Como cargas se pueden utilizar, por ejemplo, polvo de celulosa, manitol, difosfato de calcio, diversos almidones tales como, p. ej., almidón de maíz, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con sílice, carbonato de calcio, lactato de calcio, sorbitol, dextrosa, lactitol, lactosa (anhidra o monohidratada), etc.

Como agentes aglutinantes se pueden utilizar, p. ej., pasta de almidón, gelatina, polivinilpirrolidona, éter de celulosa tal como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa o etilcelulosa, polimetacrilatos, etc.

Como agentes desintegrantes se pueden utilizar, derivados de almidón, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa de sodio de baja sustitución, glicolato de almidón de sodio, celulosa microcristalina, etc.

Como agentes lubricantes para mejorar las propiedades de flujo o las propiedades de goteo, se pueden añadir en particular a la masa de comprimido, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, macrogol, aceite de ricino hidrogenado, estearil fumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, talco, etc.

Ejemplo

Se preparó una mezcla sólida de almidón de maíz, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina modificada con sílice y clorhidrato de donepezilo. La mezcla sólida también contenía hidroxipropilcelulosa como agente aglutinante. El agente aglutinante también puede estar incluido parcialmente en el líquido de granulación. La mezcla sólida se puso en contacto con un líquido de granulación que consistía en isopropanol y agua (50% en peso). Después de la granulación, el granulado húmedo obtenido se secó en un secador de lecho fluidizado, hasta que la temperatura en el granulado era de 40-47ºC y el contenido en agua residual era de 3% en peso o menor (pérdida por desecación). El granulado seco se tamizó y se mezcló con celulosa microcristalina modificada con sílice, una cantidad adicional de almidón de maíz y estearato de magnesio, para obtener una masa de comprimido, que se comprimió a continuación en un comprimido. El comprimido obtenido se pudo recubrir entonces opcionalmente con una película.

Un comprimido típico de acuerdo con la invención contiene, por ejemplo, 5 mg de clorhidrato de donepezilo, 75,5 mg de lactosa monohidrato, 42,0 mg de almidón de maíz, 2,8 mg de celulosa microcristalina, 2,8 mg de hidroxipropilcelulosa, 11,2 mg de celulosa microcristalina modificada con sílice y 0,7 mg de estearato de magnesio, (140 mg). Este núcleo de comprimido está recubierto opcionalmente con un material de recubrimiento tal como Opadry® White.

El comprimido especificado en este ejemplo, contiene clorhidrato de donepezilo en forma amorfa. Después de 6 meses de almacenamiento a 40ºC y una humedad ambiente relativa del 75%, no se produjo una recristalización del principio activo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la preparación de un comprimido que contiene el clorhidrato de donepezilo en forma amorfa, en donde el procedimiento comprende las etapas de comprimir una masa de comprimido que comprende un granulado, en donde el granulado contiene un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada,

en donde el clorhidrato de donepezilo cristalino y deshidratado tiene un contenido en agua residual de 3-7% en peso, y en donde el granulado se obtiene por granulación en húmedo.

2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada se selecciona entre las formas polimórficas II, II y V, o mezclas de las mismas.

3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la granulación en húmedo comprende las etapas de:

a) preparar una mezcla sólida que contiene un clorhidrato de donepezilo y excipientes farmacéuticamente aceptables,

b) granular la mezcla con un líquido de granulación acuoso, y

c) secar el granulado húmedo obtenido en la etapa (b), para obtener un granulado seco.

4. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en donde la mezcla sólida en la etapa (a) contiene un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina.

5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el clorhidrato de donepezilo está en forma hidratada.

6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el clorhidrato de donepezilo en forma cristalina e hidratada se selecciona entre las formas polimórficas I y IV o mezclas de las mismas.

7. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, que comprende las etapas de:

a) preparar una mezcla sólida que contiene el clorhidrato de donepezilo en la forma polimórfica I y excipientes farmacéuticamente aceptables,

b) granular la mezcla con un líquido de granulación acuoso,

c) secar el granulado húmedo obtenido en la etapa (b), en donde el granulado seco contiene el clorhidrato de donepezilo en la forma polimórfica V,

d) preparar una masa de comprimido que comprende el granulado de la etapa (c), y

e) comprimir la masa de comprimido para obtener un comprimido que contiene el clorhidrato de donepezilo en forma amorfa.

8. Uso de un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina e hidratada para la preparación de un granulado, en donde el granulado contiene un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada, y

en donde el clorhidrato de donepezilo cristalino y deshidratado tiene un contenido en agua residual de 3-7% en peso.

9. Granulado que comprende un clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada, en donde el clorhidrato de donepezilo cristalino y deshidratado tiene un contenido en agua residual de 3-7% en peso.

10. Granulado de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el clorhidrato de donepezilo en forma cristalina y deshidratada se selecciona entre las formas polimórficas II, III y V o mezclas de las mismas.