

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 836**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.10.2012 E 12188419 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015 EP 2719376**

54 Título: **Formulación de medicamento gastrorretentivo y sistemas de liberación y su método de preparación usando carbonato de calcio transformado en funcional**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2015

73 Titular/es:

**OMYA INTERNATIONAL AG (100.0%)
Baslerstrasse 42
4665 Oftringen, CH**

72 Inventor/es:

**GERARD, DANIEL EDWARD;
SCHOELKOPF, JOACHIM;
GANE, PATRICK ARTHUR CHARLES;
EBERLE, VERONIKA ANNA;
ALLES, RAINER;
PUCKHOV, MAXIM y
HUWYLER, JÖRG**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 536 836 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

Formulación de medicamento gastrorretentivo y sistemas de liberación y su método de preparación usando carbonato de calcio transformado en funcional.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con formulaciones de medicamentos gastrorretentivos y sistemas de liberación que usan carbonato de calcio transformado en funcional y su método de preparación. El método de liberación del medicamento gastrorretentivo es instantáneamente flotante y puede estar en la forma de una tableta, mini-tableta, gránulos, cápsulas o pellas. El sistema de liberación de medicamento gastrorretentivo está proyectado para que un ingrediente activo o precursor inactivo permanezca en el estómago por un tiempo de liberación prolongado y predecible. En lo sucesivo, flotación instantánea implica un tiempo de retardo de cero antes de que tenga lugar la flotación real.

Fundamento de la invención

- 15 En comparación con formas convencionales de dosificación, los sistemas de liberación de medicamento gastrorretentivo (GRDDS) están diseñados para permanecer en el estómago por un período de tiempo prolongado y predecible. En consecuencia, se extiende el tiempo de residencia gástrica y se mejora la biodisponibilidad de las sustancias medicinales. Los GRDDS son benéficos para un número de medicamentos, como sustancias medicinales cuyo sitio de acción está localmente en el estómago y medicamentos que exhiben una estrecha ventana de absorción en el estómago o en la parte superior del intestino delgado. Además, los medicamentos que son degradados en el ambiente intestinal o del colon, así como las sustancias medicinales que tienen una pobre solubilidad en valores alcalinos de pH, son candidatos para sacar beneficio de los GRDDS.

- 20 Se han propuesto varios mecanismos para lograr retención gástrica y evitar el vaciado gástrico impredecible de las formas de dosificación. Estas aproximaciones incluyen: coadministración de los medicamentos o excipientes farmacéuticos que influyen el patrón de movilidad gástrica y que con ello retrasan el proceso de vaciado gástrico, sistemas magnéticos, sistemas que se adhieren a las mucosas, sistemas de incremento de tamaño debido al hinchamiento o desdoblamiento, sistemas de densidad controlada que bien sea flotan en el contenido gástrico o sedimentan, y sistemas de combinación.

- 25 Pawar et al. (Gastroretentive dosage forms: A review with special emphasis on floating drug delivery systems. Drug Delivery. 2011 Feb; 18(2):97-110.) consideraron los sistemas de liberación de medicamento flotante (FDDS) como una aproximación fácil y lógica respecto a los aspectos técnicos y de formulación, para el desarrollo de GRDDS. Los FDDS son sistemas de baja densidad con una densidad inferior a la de los fluidos gástricos ($\sim 1.004 \text{ g/cm}^3$). Por ello, las formas de dosificación flotan en el contenido gástrico y son retenidas en el estómago mientras se libera el medicamento.

- 30 Desde que la idea de formas flotantes de dosificación fue introducida por Davis en 1968 (US 3,418,999), muchos grupos de investigación inventaron diferentes estrategias para la preparación de FDDS. La flotación es lograda mediante incorporación de materiales de baja densidad, por hinchamiento o por generación y atrapamiento de gas. Debido al hecho de que excipientes con densidad menor a la unidad proveen flotación inmediata al dispositivo de liberación, su uso es altamente favorecido para el desarrollo de formulaciones.

- 35 La US 3,976,764 divulga una tableta de flotación instantánea, que tiene una esfera hueca basada en gelatina cubierta con varias coberturas inferiores, donde un ingrediente terapéuticamente activo está incluido en una de las coberturas inferiores.

La DE 35 27 852 A1 divulga una formulación farmacéutica con una densidad específica por debajo de 1, donde la sustancia que forma un gel en agua es mezclada con un ingrediente farmacéuticamente activo y una grasa/aceite que es sólida a temperatura ambiente. La sustancia que forma gel es un derivado de celulosa, dextrano o almidón.

La EP 0 338 861 A2, se refiere a composiciones de antiácido con prolongado tiempo de residencia gástrica.

- 40 El antiácido tal como hidrotalcita o Amalgate forma un núcleo sólido que está rodeado por una fase externa sólida que contiene una sustancia hidrófoba, por ejemplo un éster de glicerina con ácidos palmítico o esteárico, polialqueno con grupo hidroxilo y un emulsificante no iónico.

- 45 La EP 0 717 988 A1, se refiere a un elemento moldeado hinchado que es una estructura expandida que tiene una sección transversal tipo malla y una densidad aparente inferior a 1, cuya estructura es un compuesto polimérico predominantemente resistente al ácido y que contiene adicionalmente por lo menos un agente auxiliar de soplado y

una sustancia medicinal. Debido a su estructura tipo malla en sección transversal, el moldeado hinchado de la invención tiene una multiplicidad de poros internos microfinos que son continuos o discontinuos. Dicho compuesto polimérico resistente al ácido es elegido, por ejemplo de acetato, succinato or ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa.

5 La US 4,451,260 se refiere a una estructura con varias capas, que incluye un ingrediente farmacéuticamente activo, en donde el aire es atrapado en la estructura de varias capas, promoviendo así la flotación.

La US 4,814,179 se refiere a una composición terapéutica flotante de liberación sostenida. Las tabletas de liberación sostenida no comprimidas incluyen un agente gelificante hidrocoloidal, un aceite inerte terapéuticamente aceptable, el agente terapéutico seleccionado y agua.

10 La presencia de materiales grasos farmacéuticamente inertes que tienen una gravedad específica inferior a uno, reduce el carácter de hidrófilo e incrementa la capacidad para flotar de la forma de dosificación.

15 Las tabletas flotantes óptimas tienen diferentes características que están en conflicto. Por un lado, la alta porosidad para flotar en el contenido estomacal, por otro lado suficiente dureza para resistir la destrucción por el peristaltismo gástrico. Además, la elevada porosidad que tiene un efecto positivo en la flotación, al mismo tiempo tiene también la desventaja de que cuando los poros son expuestos al fluido gástrico, el agua puede entrar a los poros y llenarlos e incluso propagarse más profundamente dentro de los poros, particularmente cuando los poros están interconectados. Como una consecuencia, la densidad inherente incrementará y así descenderá la capacidad de la tableta para flotar y provocará así el hundimiento de ésta en un estado posterior, y conllevando el riesgo de abandono prematuro del estómago por los mecanismos conocidos tales como movimientos peristálticos. La técnica previa contrarresta este problema incluyendo ácidos en sus formulaciones en presencia de carbonatos. Los ácidos liberan CO₂ cuando están en contacto con agua y por este mecanismo efervescente, la tableta permanece flotando. Sin embargo el inconveniente es que tales tabletas son disueltas mucho más rápidamente y esto contrarresta el largo tiempo de residencia en el estómago.

La presente invención suministra así una formulación de flotación instantánea con propiedades gastrorretentivas, superando los inconvenientes presentados actualmente.

25 De manera sorprendente, los inventores encontraron que las partículas de la industria del papel pueden servir como nuevos excipientes farmacéuticos que exhiben una malla altamente porosa con estructura superficial laminar que agarra juntas fuertemente a las partículas. Debido a sus propiedades únicas, el carbonato de calcio transformado en funcional (FCC) es prometedor para la preparación de FDDS. Ofrece la posibilidad de formularlas como gránulos, pellas, cápsulas o compactarlas en tabletas o minitabledas a una densidad relativa inferior a la unidad, es decir menor a 1.000 g/cm³.

Resumen de la invención

35 El carbonato de calcio natural y/o sintético transformado en funcional (FCC) incluido en el sistema de liberación de medicamento gastrorretentivo puede ser preparado bien sea de mineral que incluye carbonato de calcio natural de suelo o de carbonato de calcio sintético, algunas veces llamado también carbonato de calcio precipitado o de mezcla de carbonatos de calcio natural y sintético. La presente invención también incluye un método para la preparación de las formulaciones gastrorretentivas y sistemas de liberación.

40 El sistema de liberación gastrorretentivo de flotación instantánea puede ser elegido de tabletas, mini-tabletas, gránulos o pellas. Una forma adicional de dosificación son las cápsulas. De flotación instantánea, como se indicó ya por su término, flota inmediatamente sobre la superficie del fluido gástrico después de la ingestión. De allí que no se requiere de activación del mecanismo de flotación. La densidad de los sistemas de liberación gastrorretentivos solubles de flotación instantánea está por debajo de la densidad del fluido gástrico, la cual está alrededor de 1.004 g/cm³. Por esto, se mantienen las propiedades iniciales de flotación así como las propiedades de flotación durante la liberación en el fluido gástrico del medicamento de la formulación gastrorretentiva, hasta la completa disolución de la formulación gastrorretentiva. Estas propiedades de flotación son logradas mediante formulación de un mineral que incluye carbonato de calcio transformado en funcional hasta una formulación gastrorretentiva de flotación instantánea que incluye por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo o precursor inactivo, ayudas de formulación y opcionalmente otros aditivos tales como sustancias que forman película, agentes saborizantes, lubricantes, ingredientes efervescentes o colorantes. Los ingredientes adecuados son descritos en la técnica anterior e incluidos en la lista de aditivos alimentarios de FDA que son generalmente reconocidos como seguros (GRAS), pero no están limitados a ellos.

Además, la presente invención está relacionada con un método o proceso para la fabricación de tales formulaciones de flotación instantánea y gastrorretentivas, así como con sus formas de dosificación.

5 El mineral que incluye carbonato de calcio transformado en funcional junto con el por lo menos un ingrediente activo o precursor inactivo junto con ayudas de granulación es granulado en seco o en húmedo mediante métodos conocidos. Los gránulos pueden ser dosificados directamente cuando son por ejemplo empacados en bolsas o paquetes de barras, u opcionalmente compactados hasta tabletas, mini-tabletas (por ejemplo tabletas con diámetros inferiores a 3 mm) o pellas que tienen una densidad inferior a la densidad del fluido gástrico, es decir una densidad por debajo de 1.000 g/cm³. Una forma adicional de dosificación puede ser también en cápsulas.

Descripción de la invención

10 La presente invención se relaciona con un sistema de liberación de medicamento gastrorretentivo de flotación instantánea y con el método de su fabricación usando carbonato de calcio transformado en funcional. El sistema de liberación de medicamento gastrorretentivo de flotación instantánea de la presente invención incluye una formulación para una composición de flotación instantánea.

15 Dicha formulación gastrorretentiva de flotación instantánea comprende por lo menos un mineral que incluye carbonato de calcio natural y/o sintético transformado en funcional y por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo y por lo menos una ayuda de formulación, en donde dicho carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y uno o más ácidos, en donde el dióxido de carbono se forma in situ por el tratamiento ácido y/o es suministrado de una fuente externa.

Las cantidades adecuadas de mineral que incluye carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional están en el rango de 30 % en peso a 95 % en peso, basado en la cantidad total de la composición.

20 Así mismo pueden usarse cantidades inferiores, sin embargo cuando se realizan las formulaciones la capacidad de flotación podría ser afectada de manera que la habilidad para flotar sería drásticamente reducida, si no completamente perdida.

La fuente de carbonato de calcio natural para la preparación del carbonato de calcio transformado en funcional (FCC) es seleccionada de entre el grupo de mármol, calcita, tiza, piedra caliza y dolomita y/o mezclas de ellas.

25 En una realización particular, el carbonato de calcio sintético para la preparación del carbonato de calcio transformado en funcional es carbonato de calcio precipitado (PCC) que comprende formas mineralógicas de cristales aragoníticos, vateríticos or calcíticos, especialmente PCC prismáticos, rombohédricos o escalenohédricos o mezclas de ellos.

30 Ahora se describirá en detalle el proceso para la preparación de carbonato de calcio natural y/o sintético transformado en funcional (FCC).

En una realización preferida, el carbonato de calcio natural o sintético es molido antes del tratamiento, con uno o más ácidos y dióxido de carbono. El paso de molienda puede ser llevado a cabo con cualquier dispositivo convencional de molienda tal como los molinos conocidos por las personas expertas.

35 En un proceso preferido, el carbonato de calcio natural o sintético, bien sea finamente dividido, tal como molido, o no, es suspendido en agua. Preferiblemente la pasta tiene un contenido de carbonato de calcio natural o sintético dentro del rango de 1 % en peso a 80 % en peso, más preferiblemente 3 % en peso a 60 % en peso, y aún más preferiblemente de 5 % en peso a 40 % en peso, basado en el peso de la pasta.

40 En un paso siguiente, se añade un ácido a la suspensión acuosa que contiene el carbonato de calcio natural o sintético. Preferiblemente, el ácido tiene un pKa a 25°C de 2.5 o menos. Si el pKa a 25°C es 0 o menos, el ácido es seleccionado preferiblemente de entre ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de ellos. Si el pKa a 25°C es de 0 a 2.5, el ácido o su sal metálica son seleccionados preferiblemente de H₂SO₃, HSO₄⁻M⁺, H₃PO₄, H₂PO₄⁻M⁺ o mezclas de ellos, en donde M⁺ puede ser Na⁺ y/o K⁺.

En otra realización, el ácido es preferiblemente ácido fosfórico en combinación con ácido acético, ácido fórmico o ácido cítrico o sales ácidas de ellos.

45 Más preferiblemente, el ácido es ácido fosfórico sólo.

El uno o más ácidos pueden ser añadidos a la suspensión como una solución concentrada o una solución más diluida. Preferiblemente, la relación molar del ión H₃O⁺ ion al carbonato de calcio natural o sintético es de 0.1 a 2.

Como una alternativa, es posible también añadir el ácido al agua, antes de la suspensión del carbonato de calcio natural o sintético.

5 En un siguiente paso, el carbonato de calcio natural o sintético es tratado con dióxido de carbono. Si para el tratamiento ácido del carbonato de calcio natural o sintético, se usa un ácido fuerte tal como ácido sulfúrico o ácido clorhídrico o un medio fuertemente ácido, el dióxido de carbono se forma automáticamente. De modo alternativo o adicional, el dióxido de carbono puede ser suministrado de una fuente externa.

10 El tratamiento ácido y el tratamiento con dióxido de carbono pueden ser llevados a cabo de manera simultánea, lo cual es el caso cuando se usa un ácido fuerte. También es posible llevar a cabo el tratamiento ácido primero, es decir con un medio fuertemente ácido que tiene un pKa en el rango de 0 a 2.5, seguido por tratamiento con dióxido de carbono suministrado de una fuente externa.

Preferiblemente, la concentración de dióxido de carbono gaseoso en la suspensión es, en términos de volumen, tal que la relación (volumen de suspensión):(volumen de CO₂ gaseoso) es de 1:0.05 a 1:20, incluso más preferiblemente 1:0.05 a 1:5.

15 En una realización preferida, el paso de tratamiento ácido y/o el paso de tratamiento con dióxido de carbono son repetidos por lo menos una vez, más preferiblemente varias veces.

A continuación del tratamiento ácido y tratamiento con dióxido de carbono, el pH de la suspensión acuosa, medido a

20 20°C, alcanza naturalmente un valor mayor a 6.0, preferiblemente mayor a 6.5, más preferiblemente mayor a 7.0, incluso más preferiblemente mayor a 7.5, preparando mediante ello el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional como una suspensión acuosa que tiene un pH mayor a 6.0, preferiblemente mayor a 6.5, más preferiblemente mayor a 7.0, incluso más preferiblemente mayor a 7.5. Si se permite que la suspensión acuosa alcance el equilibrio, el pH es mayor a 7. Puede ajustarse un pH mayor a 6.0 sin la adición de una base, cuando se continúa la agitación de la suspensión acuosa con un periodo suficiente de tiempo, preferiblemente 1 hora a 10 horas, más preferiblemente 1 a 5 horas.

25 De modo alternativo, antes de que se alcance el equilibrio, lo cual ocurre a un pH mayor a 7, puede incrementarse el pH de la suspensión acuosa hasta un valor superior a 6 mediante adición de una base a continuación del tratamiento con dióxido de carbono. Puede usarse cualquier base convencional tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

30 En la WO 00/39222 y US 2004/0020410 A1 se divulgan detalles adicionales sobre la preparación del carbonato de calcio natural transformado en funcional, en donde el carbonato de calcio natural transformado en funcional es descrito como material de relleno para la fabricación de papel, donde el contenido de estas referencias está incluido adjunto en la presente solicitud.

35 En la EP 2 264 108 del mismo solicitante se divulga un proceso todavía diferente para la preparación de carbonato de calcio natural transformado en funcional, adecuado para la presente invención, incluyéndose el contenido de esta referencia en la presente solicitud. Básicamente, el proceso de preparación de un carbonato de calcio transformado en funcional en un ambiente acuoso incluye los siguientes pasos:

a) suministro de por lo menos un carbonato de calcio natural de suelo (GNCC);

b) suministro de por lo menos un ácido soluble en agua;

c) suministro de CO₂ gaseoso;

d) contacto de dicho GNCC del paso a) con dicho ácido del paso b) y con dicho CO₂ del paso c);

40 caracterizados porque se suministra adicionalmente:

(i) dicho(s) ácido(s) del paso b) que tiene cada uno un pKa mayor 2.5 y menor o igual a 7, cuando se mide a 20°C, asociado con la ionización del primer hidrógeno disponible, y un anión correspondiente formado por pérdida de este primer hidrógeno disponible capaz de formar sales de calcio solubles en agua;

45 (ii) siguiente contacto de dicho(s) ácido(s) con dicho GNCC, por lo menos una sal soluble en agua, la cual en el caso de una sal que contiene hidrógeno tiene un pKa mayor a 7, cuando se mide a 20°C, asociado con la ionización del primer hidrógeno disponible, y el anión salino del cual es capaz de formar sales de calcio insolubles en agua.

El carbonato de calcio natural de suelo es seleccionado de entre el grupo consistente en mármol, tiza, calcita, piedra caliza y mezclas de ellas. Los tamaños adecuados de partícula para el GNCC pueden ser hallados fácilmente en la referencia citada, así como los ácidos solubles en agua, es decir partículas con diámetro medio ponderado de 0.01 a 10 μm , y ácidos seleccionados de ácido acético, ácido fórmico, ácido propanoico, y mezclas de ellos.

- 5 De modo similar, se obtiene carbonato de calcio precipitado transformado en funcional. Como puede tomarse en detalle de EP 2 070 991 B1 del mismo solicitante, en donde se obtiene carbonato de calcio precipitado transformado en funcional, por contacto en un medio acuoso del carbonato de calcio precipitado con iones H_3O^+ y donde los aniones están disueltos en un medio acuoso y son capaces de formar sales de calcio insolubles en agua, para formar una pasta de carbonato de calcio precipitado transformado en funcional, en donde dicho carbonato de calcio precipitado transformado en funcional comprende una sal de calcio insoluble por lo menos parcialmente cristalina de dicho anión, formada sobre la superficie de por lo menos parte del carbonato de calcio precipitado.

- 10 Dichos iones de calcio disueltos corresponden a un exceso de iones de calcio disueltos, respecto a los iones de calcio disueltos generados naturalmente por disolución por iones H_3O^+ del carbonato de calcio precipitado, donde dichos iones H_3O^+ son suministrados únicamente en la forma de una contra-ión del anión, por ejemplo vía adición del anión en la forma de un ácido o sal ácida que no tiene calcio, y en ausencia de cualquier otro ión de calcio o fuente generadora de ion calcio.

Dicho exceso de iones de calcio disueltos son suministrados preferiblemente por la adición de una sal de calcio neutra o ácida soluble, o por la adición de un ácido o una sal neutra o ácida que no tiene calcio la cual genera in situ una sal de calcio soluble neutra o ácida.

- 15 Dichos iones H_3O^+ pueden ser suministrados por la adición de un ácido o una sal ácida de dicho anión, o la adición de un ácido o una sal ácida la cual sirve simultáneamente para suministrar todo o parte de dicho exceso de iones calcio disueltos.

- 20 En una realización preferida de la preparación del carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, el carbonato de calcio natural o sintético reacciona con el ácido y/o el dióxido de carbono en presencia de por lo menos un compuesto seleccionado de entre el grupo consistente en sulfatos de aluminio, silicatos, silicio, hidróxido de aluminio, aluminatos alcalinotérreos tales como aluminatos de sodio o potasio, óxidos de magnesio o mezclas de ellos. Preferiblemente, el por lo menos un silicato es seleccionado de un silicato de aluminio, un silicato de calcio, o un silicato de metal alcalinotérreo. Estos componentes pueden ser añadidos a una suspensión acuosa que incluye el carbonato de calcio natural o sintético, antes de la adición del ácido y/o dióxido de carbono.

- 25 De modo alternativo, los componente(s) de silicatos y/o silicio y/o hidróxido de aluminio y/o aluminatos alcalinotérreos y/u óxido de magnesio pueden ser añadidos a la suspensión acuosa de carbonato de calcio natural o sintético mientras que la reacción de carbonato de calcio natural o sintético con un ácido y dióxido de carbono ha iniciado ya. En WO 2004/083316 se divulgan detalles adicionales acerca de la preparación de carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, en presencia de por lo menos un componente(s) de silicato y/o silicio y/o hidróxido de aluminio y/o aluminatos alcalinotérreos, donde el contenido de esta referencia es incluido adjunto en la presente solicitud.

- 30 El carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional puede ser mantenido en suspensión, de modo opcional estabilizado adicionalmente con un agente de dispersión. Pueden usarse agentes de dispersión convencionales conocidos por las personas expertas. Un agente de dispersión preferido es ácido poliacrílico o ácido poliacrílico parcial o totalmente neutralizado.

De modo alternativo, la suspensión acuosa descrita arriba puede ser secada, obteniéndose mediante ello el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional sólido (por ejemplo seco o conteniendo tan poca agua que ella no está en forma fluida) en la forma de gránulos o un polvo.

- 35 En una realización preferida, el carbonato de calcio natural o sintético tiene un área superficial específica BET de 5 m^2/g a 200 m^2/g , preferiblemente 20 m^2/g a 150 m^2/g , más preferiblemente 40 m^2/g a 100 m^2/g , medida usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277:2010.

Además, se prefiere que el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tenga un diámetro de grano medio ponderado de 0.1 a 50 μm , preferiblemente de 0.5 a 25 μm , más preferiblemente de 0.8 a 20 μm , aún más preferiblemente de 1 a 15 μm , medido usando el lecho largo de Malvern Mastersizer X.

- 40 En una realización preferida, el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional (FCC) tiene un área superficial específica BET dentro del rango de 5 m^2/g a 200 m^2/g y un diámetro de grano medio ponderado dentro del rango de 0.1 μm a 50 μm . Más preferiblemente, el área superficial específica está dentro del rango de 20 m^2/g a

150 m²/g y el diámetro de grano medio ponderado está dentro del rango de 0.5 µm a 25 µm. Incluso más preferiblemente, el área superficial específica está dentro del rango de 40 m²/g a 100 m²/g y el diámetro de grano medio ponderado está dentro del rango de 1 µm a 15 µm.

5 Mediante el proceso arriba descrito, el carbonato de calcio natural o sintético es modificado para aumentar por un lado la porosidad de los FCC y por otro lado para incrementar el área superficial. El FCC absorbe agua a una velocidad mayor comparado con el carbonato de calcio convencional y es capaz de absorber diez veces más fluido que el carbonato de calcio convencional. Se hace referencia a C.J.Ridgway et al. "Modified calcium carbonate coatings with rapid absorption and extensive liquid uptake capacity", *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, vol. 236, no. 1-3, pp. 91-102, Abr.2004.

10 A este respecto, se cree que debido a la estructura dentro de los poros y entre los poros del carbonato de calcio transformado en funcional, el aire es atrapado en los poros lo cual promueve la flotación de las partículas.

15 Preferiblemente, el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tiene una porosidad entre las partículas dentro del rango de 20 % en volumen a 99 % en volumen, preferiblemente de 30 % en volumen a 70 % en volumen, más preferiblemente de 40 % en volumen a 60 % en el volumen calculado a partir de una medición de porosimetría de mercurio. De la curva derivada bimodal de distribución de tamaño de poro, el punto más bajo entre los picos indica el diámetro donde pueden separarse los volúmenes dentro de las partículas y entre las partículas. El volumen de poro a diámetros más grandes que este diámetro es el volumen de poro asociado con los poros entre las partículas. El volumen total de poro menos este volumen de poro entre las partículas da el volumen de poro dentro de las partículas del cual puede calcularse la porosidad dentro de las partículas, preferiblemente como una fracción del volumen de material sólido, como se describe en *Transport in Porous Media* (2006) 63: 239-259.

20 Así, la porosidad dentro de las partículas determinada como el volumen de poro por unidad de volumen de partícula está dentro del rango de 20 % en volumen a 99 % en volumen, preferiblemente de 30 % en volumen a 80 % en volumen, más preferiblemente de 40 % en volumen a 70 % en volumen, al máximo preferiblemente de 50 % en volumen a 65 % en volumen.

25 Debido a la elevada porosidad del carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, por un lado en los poros está presente una cantidad significativa de aire, la cual es desplazada por contacto con el fluido gástrico, y agua así como fluido gástrico entran a los poros y pueden iniciar un proceso incontrolado de descomposición del carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, liberando con ello CO₂. Con objeto de prevenir la disolución incontrolada y la entrada de agua y/o fluido gástrico dentro de los poros, el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional es mezclado con por lo menos una ayuda de formulación. Dicha ayuda de formulación es por lo menos un compuesto y/o composición que forman película. Dicho compuesto y/o composición pueden ser seleccionados de excipientes hidrófilos que forman película o de excipientes lipofílicos que forman película y combinaciones de ellos, y están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 60 % en peso basada en el peso total de la formulación.

40 Los excipientes hidrófilos que forman película que dan formulaciones hidrófilas incluyen pero no están limitados a polietilenglicoles solubles en agua, óxidos de polietileno, polipropilenglicoles, óxidos de polipropileno o combinaciones de ellos, donde dichos polímeros tienen un peso molecular promedio ponderado de 2,000 Da a 20,000,000 Da, quitosano, polímeros de ácido acrílico, polivinilpirrolidona y sus modificaciones (polivinilpirrolidonas insolubles entrelazadas, homopolímeros de N-vinil-2- pirrolidona), gomas de celulosa modificadas, glicolatos de almidón, almidón pregelatinizado, carboximetil-almidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa, alginatos, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, arcillas, goma gelan, copolímeros entrelazados de poliacrilina, agar, gelatina, dextrinas, goma laca y combinaciones de ellas.

50 Los excipientes lipofílicos que forman película que dan formulaciones lipofílicas incluyen pero no están limitados a aceites vegetales hidrogenados, de castor, aceites minerales, ceras de ácidos grasos y sales de ácidos grasos con una longitud de cadena de carbono de C₆ a C₂₀, que son ramificados, no ramificados, insaturados, parcialmente saturados y sus combinaciones, estearato de magnesio y/o calcio, parafina, cetil alcohol, cetil estearil alcohol, gliceril monoestearato, lanolina, alcoholes de lanolina, éteres de polietilenglicol de n-alcanoles, derivados de polioxietileno-aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearatos de polietileno, ésteres de sorbitano, estearilalcohol, dibehenato de glicerina, estearilfumarato de sodio, diestearato de glicerina y combinaciones de ellos.

55 La formulación gastrorretentiva de flotación instantánea de la presente invención puede de modo opcional además incluir por lo menos un ácido soluble en agua. Dicho ácido soluble en agua es seleccionado preferiblemente de ácidos en forma sólida tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico, o ácido málico y combinaciones de

ellos. Tal ácido o sus combinaciones están presentes en cantidades de hasta 10% en peso, preferiblemente hasta 8 % en peso, aún más preferiblemente hasta 5% en peso, basadas en el peso total de la formulación.

5 La formulación así obtenida es sometida a un proceso de compactación, en donde el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo o precursor inactivo, ayudas de formulación, y el opcional ácido soluble en agua, son formados como gránulos. El proceso de granulación puede ser seleccionado de proceso de granulación fundido, seco o húmedo, así como compactación por rodillos. Debido a la susceptibilidad hacia el agua del ácido, la granulación húmeda es llevada a cabo preferiblemente usando un líquido de granulación de base no acuosa. Tal líquido de granulación de base no acuosa es por ejemplo etanol 96%.

10 Los gránulos obtenidos por cualquiera de los procesos de granulación previamente descritos, son gránulos gastrorretentivos de flotación instantánea. Tales gránulos pueden ser dosificados directamente cuando son empacados en bolsas o paquetes de barra. Los gránulos pueden también ser compactados hasta tabletas o mini-tabletas, o pellas. Una forma adicional de dosificación es en forma de cápsulas.

15 Los inventores creen, sin estar atados por cualquier teoría, que con los gránulos que incluyen el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, mezclados con un agente formador de película y opcionalmente con dicho ácido sólido soluble en agua, los poros son cubiertos o por lo menos parcialmente cubiertos, cerrados o parcialmente cerrados atrapando mediante ello aire dentro de los poros, aumentando con ello la capacidad de flotación de los gránulos.

20 La adición opcional del ácido soluble en agua se orienta a suministrar un donante de H⁺ cuando entra en contacto con el fluido gástrico. Se cree que este donante de H⁺ soporta las propiedades de flotación de la siguiente manera. El carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, en donde los poros son parcial o completamente cerrados, incluye aire en los poros cerrados o parcialmente cerrados.

25 Por contacto con el fluido gástrico, tiene lugar una erosión parcial del carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional y parte del tapón de aire atrapado puede ser liberado. Sin embargo, debido al donante adicional de H⁺, porciones del carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional se descomponen adicionalmente liberando mediante ello CO₂ el cual reemplaza parcialmente el aire liberado del tapón de aire. Mediante esto, se soporta la flotación incluso con erosión en desarrollo de los gránulos.

30 Cuando los gránulos son compactados hasta tabletas, este efecto se hace más lento debido a la superficie más pequeña que es accesible para el fluido gástrico. Como los compuestos y/o composiciones que forman película protegen parcialmente los poros frente a la erosión excesiva por el fluido gástrico y/o agua, las tabletas perdurarán en el estómago por el tiempo suficientemente largo, flotando en el fluido gástrico. Incluso si se erosionan los poros en la superficie y se llenan con fluido, se preserva aún la capacidad para flotar debido a la protección contra la erosión prematura de los poros subyacentes, por los compuestos y/o composiciones que forman película.

35 En una realización particular de la formulación gastrorretentiva de flotación instantánea, está en la forma de una tableta. Dichas tabletas incluyen además compuestos adicionales tales como agentes de relleno, agentes ligantes, diluyentes, adhesivos, lubricantes o materiales misceláneos tales como tampones y adsorbentes, agentes aromáticos naturales o sintéticos naturales, saborizantes naturales o sintéticos, colorantes naturales o sintéticos, edulcorantes naturales o sintéticos y/o mezclas de ellos.

40 Los agentes aromáticos naturales o sintéticos adecuados incluyen uno o más compuestos químicos volatilizados, generalmente a una concentración muy baja, que los humanos u otros animales perciben por el sentido del olfato.

45 Los saborizantes naturales o sintéticos adecuados incluyen pero no están limitados a mentas, tales como menta, mentol, vainilla, canela, varios sabores a frutas, tanto individuales como mezclados, aceites esenciales tales como timol, eucaliptol, mentol, y salicilato de metilo, alilpirazina, metoxipirazinas, 2-isobutil-3 metoxipirazina, acetil-L-pirazinas, 2-acetoxi pirazina, aldehídos, alcoholes, ésteres, cetonas, pirazinas, compuestos fenólicos, terpenoides y mezclas de ellos.

Los saborizantes son utilizados generalmente en cantidades que variarán dependiendo del sabor individual, y pueden, por ejemplo, estar en el rango de cantidades de aproximadamente 0.5 % a aproximadamente 4 % por peso de la composición final.

50 Los colorantes naturales o sintéticos adecuados incluyen, pero no están limitados a, dióxido de titanio, pigmentos de flavona, pigmentos de isoquinolina, colorantes de polieno, colorantes de pirano, pigmentos de naftoquinona, pigmentos de quinona y antraquinona, pigmentos de cromeno, pigmentos de benzopirona así como pigmentos

indigoides y colorantes de indol. Son ejemplos de ellos el color caramelo, annato, clorofilina, cochinilla, betanina, cúrcuma, azafrán, paprika, licopeno, pandano y conchita azul.

5 Los edulcorantes naturales o sintéticos adecuados incluyen pero no están limitados a xilosa, ribosa, glucosa, manosa, galactosa, fructosa, dextrosa, sacarosa, azúcar, maltosa, almidón parcialmente hidrolizado o jarabe sólido de maíz, y alcoholes de azúcar tales como sorbitol, xilitol, manitol, y mezclas de ellos; edulcorantes artificiales solubles en agua tales como las sales solubles de sacarina, por ejemplo sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, acesulfame-K y similares, y las formas de ácido libre de edulcorantes a base de sacarina y aspartame tales como metiléster de L-aspartil-fenilalanina, Alitame® or Neotame®.

10 En general, la cantidad de edulcorantes variará con la cantidad deseada de edulcorantes seleccionados para una composición particular de tableta.

Dentro del contexto de la presente invención, un ingrediente farmacéuticamente activo se refiere a ingredientes farmacéuticamente activos que son de origen sintético, semi-sintético o natural o combinaciones de ellos. Tal ingrediente activo engloba por consiguiente precursores inactivos farmacéuticos y biológicos, que serán activados en una etapa posterior.

15 La activación de tales precursores inactivos es conocida por las personas expertas y se usa comúnmente, por ejemplo activación en el estómago y/o vía gastrointestinal, tal como activación ácida o ruptura triptica o quimotriptica.

Está dentro del entendimiento de las personas expertas que los mencionados métodos de activación son sólo de carácter ilustrativo y no pretenden tener carácter limitante.

20 La presente invención se refiere también a un proceso o un método para producir una formulación gastrorretentiva de flotación instantánea, que incluye los pasos:

a) suministro de un mineral que comprende carbonato de calcio natural y/o sintético transformado en funcional, en donde dicho carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y uno o más ácidos, en donde el dióxido de carbono se forma *in situ* por el tratamiento ácido y/o es suministrado de una fuente externa;

25 b) suministro de por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo;

c) suministro de por lo menos una ayuda de formulación;

d) mezcla de los compuestos suministrados en los pasos a) b) y c)

e) granulación de la mezcla del paso d)

30 La granulación de la formulación gastrorretentiva de flotación instantánea puede ser ejecutada también por compactación con rodillos.

En el método de la presente invención, la fuente de carbonato de calcio natural para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional (FCC) es seleccionada del grupo de mármol, calcita, tiza, piedra caliza y dolomita y/o mezclas de ellos.

35 En una realización preferida, el carbonato de calcio sintético para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional es carbonato de calcio precipitado (PCC) que incluye formas mineralógicas de cristales aragoníticos, vateríticos o calcíticos, especialmente PCC prismático, rombohédrico o escalenohédrico o mezclas de ellos.

40 El carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional usado en el método de la presente invención tiene un área superficial específica BET de 5 m²/g a 200 m²/g, preferiblemente 20 m²/g a 150 m²/g, más preferiblemente 40 m²/g a 100 m²/g, medida usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277:2010.

Además, se prefiere que en el método de la presente invención, el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tenga un diámetro de grano medio ponderado de 0.1 a 50 µm, preferiblemente de 0.5 a 25 µm, más preferiblemente de 0.8 a 20 µm, aún más preferiblemente de 1 a 15 µm, medido usando el lecho largo de Malvern Mastersizer X.

En el método de la presente invención, el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo o precursor inactivo es seleccionado de origen sintético, semi-sintético o natural o combinaciones de ellos.

La activación de tales precursores inactivos es conocida por las personas expertas y comúnmente en uso, es decir activación en el estómago y/o vía gastro-intestinal - tal como activación ácida, activación alcalina, activación triptica, quimotriptica o pepsinogénica por ruptura enzimática.

El método de la presente invención puede variar también en que partes de las ayudas de formulación del paso c) son mezcladas primero con el FCC del paso a) y el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo del paso b), y se añade entonces a la mezcla la porción remanente de la ayuda de formulación, seguida por la granulación del paso e).

En el método de la presente invención, la por lo menos una ayuda de formulación es por lo menos un compuesto y/o composición que forma película.

Dicho compuesto y/o composición puede ser seleccionado de entre excipientes hidrófilos que forman película o de excipientes lipófilos que forman película y combinaciones de ellos, y están presentes en cantidades de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 60 % en peso basadas en el peso total de la formulación.

Los excipientes hidrófilos que forman película que dan formulaciones hidrófilas incluyen pero no están limitados a polietilenglicoles solubles en agua, óxidos de polietileno, polipropilenglicoles, óxidos de polipropileno o combinaciones de ellos, donde dichos polímeros tienen un peso molecular promedio ponderado de 2,000 Da a 20,000,000 Da, quitosano, polímeros de ácido acrílico, polivinilpirrolidona y sus modificaciones (polivinilpirolidonas insolubles entrelazadas, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona), gomas de celulosa modificadas, glicolatos de almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, sales de carboximetilcelulosa, alginatos, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, arcillas, goma gelan, copolímeros de poliacrilina entrelazada, agar, gelatina, dextrinas, goma laca y combinaciones de ellas.

Los excipientes lipófilos que forman película que dan formulaciones lipofílicas incluyen pero no están limitados a aceites vegetales hidrogenados, de castor, aceites minerales, ceras de ácidos grasos y sales de ácidos grasos con una longitud de cadena de carbono de C₆ a C₂₀, que son ramificados, no ramificados, insaturados, parcialmente saturados y sus combinaciones, estearato de magnesio y/o calcio, parafina, cetil alcohol, cetil estearil alcohol, gliceril monoestearato, lanolina, alcoholes de lanolina, éteres de polietilenglicol de n-alcanoles, derivados de polioxi-etileno-aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de polioxi-etilensorbitano, estearatos de polietileno, ésteres de sorbitano, estearilalcohol, dibehenato de glicerina, estearilfumarato de sodio, diestearato de glicerina y combinaciones de ellos.

En el método de la presente invención puede añadirse un ácido soluble en agua en cualquiera de los pasos a), b) o c), es decir el ácido soluble en agua es añadido antes del paso d). En un método particular, el ácido soluble en agua puede ser añadido en porciones en cualquiera de los pasos a), b) y/o c).

El ácido está presente en cantidades de hasta 10% en peso, preferiblemente hasta 8 % en peso, aún más preferiblemente hasta 5% en peso, basadas en peso total de la formulación.

Preferiblemente el ácido soluble en agua es seleccionado de ácidos en sólido tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico o ácido málico y combinaciones de ellos.

La presente invención se refiere también al uso de mineral que comprende carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional en formulaciones gastrorretentivas de flotación instantánea. Tales formulaciones son llevadas a formas de dosificación que comprenden tabletas, mini-tabletas, gránulos, cápsulas o pellas.

La presente invención además se refiere al uso de mineral que comprende carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, en el proceso o método para la preparación de formulaciones gastrorretentivas de flotación instantánea. Tales formulaciones son llevadas a formas de dosificación que comprenden tabletas, mini-tabletas, gránulos, cápsulas o pellas.

La presente invención se refiere además al uso de carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional en formulaciones gastrorretentivas de flotación instantánea, como se describió previamente.

La presente invención se refiere además al uso de carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, para la preparación de una formulación gastrorretentiva de flotación instantánea.

Aún adicionalmente, la presente invención se refiere a tabletas, mini-tabletas, gránulos, cápsulas o pellas, que incluyen las formulaciones gastrorretentivas de flotación instantánea de la presente invención.

5 La presente invención se refiere aún adicionalmente a tabletas, mini-tabletas, gránulos, cápsulas o pellas, que comprenden la formulación gastrorretentiva de flotación instantánea, en donde dicha formulación es obtenida por los métodos aquí descritos.

La presente invención es ahora explicada en detalle por medio de las siguientes figuras y ejemplos, los cuales son sólo ilustrativos y no pretenden restringir la invención de cualquier forma.

Descripción de las figuras

10 Figura 1a es una representación esquemática del método de modelo de estómago propuesto para evaluar el comportamiento de flotación y liberación de medicamento

Figura 1b es una representación esquemática de una unidad sencilla de la Figura 1a.

Figura 2 muestra perfiles de liberación de cafeína de tabletas de tamaño pequeño y tamaño estándar de formulación flotante HF 1 y LF2.

15 Figura 3 muestra una comparación de perfiles de liberación de cafeína de tabletas flotantes de tamaño estándar probadas usando el modelo de estómago y aparato II de disolución USP.

Ejemplos

Preparación de formulaciones flotantes a base de FCC

Las formulaciones gastrorretentivas de flotación instantánea de la presente invención fueron preparadas de acuerdo con la tabla 1.

20 Para una formulación hidrófila (HF1), se pesó la cantidad requerida de FCC, un óxido de polietileno soluble en agua (Poliox™ WSR 301, de Dow Chemical Company, EEUU), una hidroxipropil metil celulosa de baja sustitución (Methocel® K 100 Premium LV de Sandoz Pharma AG, Suiza) y ácido cítrico (Acid citricum monohydr. pulvis, Häsler AG Suiza) y como un medicamento modelo, cafeína (Coffeiunm WSF, de Böhringer-Ingelheim, Alemania) y se mezclaron en un mezclador de volteo (Turbula, tipo T2C, Suiza) a temperatura ambiente por 10 min a 33 rpm.

25 Después de ello, se añadió etanol (96 %) como líquido de granulación. El proceso de granulación fue llevado a cabo mediante formación de una pasta en un vaso de precipitados. Se añadió etanol hasta que la masa estaba convirtiéndose en una pasta estable, homogénea. Se secó la pasta obtenida y se pasó a través de una malla (1000 µm).

30 Para una formulación lipofílica (LF2), se pesaron la cantidad requerida de FCC, un óxido de polietileno soluble en agua (Poliox™ WSR 301, de la Dow Chemical Company, EEUU), aceite vegetal hidrogenado (Lubritab®, JRS Pharam, Alemania), y cafeína como medicamento modelo. Antes de su uso, se fundió el Lubritab®. Se añadieron el FCC, cafeína y la mitad del Lubritab® fundido, bajo condiciones de agitación. Después de ello se añadieron Poliox™ WSR 301 y la mitad remanente de Lubritab® bajo agitación con agitador magnético. Por enfriamiento de la masa aplicada se obtuvieron los gránulos debido a la aglomeración in-situ.

35 Los gránulos obtenidos fueron pasados a través de una malla (1000 µm).

Tabla 1. Composición de las mezclas flotantes.

Formulación	FCC (%, p/p)	Poliox™ WSR 301 (%, p/p)	Methocel® K100 Premium LV (%, p/p)	Ácido cítrico (%, p/p)	Lubritab® Cafeína (%, p/p)	Cafeína (%, p/p)
HF1	56.25	7.50	10.875	0.375	-	25.00
LF2	37.50	5.00	-	-	40.83	16.67

Preparación de tableta que incluye la formulación flotante a base de FCC

5 Se prepararon tabletas gastroretentivas de flotación instantánea mediante compactación de la formulación flotante a base de FCC, HF1 y LF2, usando una prensa excéntrica de golpe sencillo (Korsch EK0, Alemania) de acuerdo a la tabla 2. Se calcularon las alturas resultantes de las tabletas para dar densidades de 0.8 g/cm³ y 0.9 g/cm³ para las formulaciones hidrófila y lipofílica respectivamente. Se ajustó la brecha de golpe para el proceso de compactación a valores calculados para formulaciones HF y LF respectivamente. Se fabricaron dos tamaños de tabletas: tamaño estándar y tamaño pequeño. Las tabletas compactas de tamaño pequeño fueron usadas como un modelo para mini-tabletas (es decir tabletas con un diámetro inferior a 3 mm¹). Las tabletas de tamaño estándar tenían la cara plana, mientras que las tabletas de tamaño pequeño tenían una forma cóncava.

10 Tabla 2. Preparación de tabletas flotantes.

Formulación	Tabletas tamaño estándar			Tabletas tamaño pequeño		
	Cantidad (mg)	Radio (mm)	Altura (mm)	Cantidad (mg)	Radio (mm)	Altura (mm)
HF1	400	5.50	5.00	50	2.5	3.83
LF2	600	5.50	7.00	75	2.5	4.54

Las tabletas fueron adicionalmente caracterizadas y los resultados están resumidos en la tabla 3.

Tabla 3. Propiedades de las tabletas flotantes producidas.

Formulación	Peso	Diámetro	Calibre	Fuerza tensora	Porosidad	Densidad verdadera de la mezcla flotante
	mg	mm	mm	N/mm ²	%	g/cm ³
HF1 estándar	400	11.01	4.98	0.67	59	2.0101
HF1 tamaño pequeño	50	5.00	3.83	1.06	60	2.0101
LF2 estándar	600	11.01	6.98	0.17	37	1.4359
LF2 tamaño pequeño	75	5.00	4.56	0.47	32	1.4359

15 Evaluación del comportamiento de flotación y liberación del medicamento, *in vitro*

20 Para evaluar simultáneamente las características de flotación y liberación del medicamento *in vitro* de tabletas (n=4), se usó un aparato disolución (Sotax AT7smart, Suiza) modificado de acuerdo al esquema de la Figura 1 (es decir se cambiaron 4 vasijas por frascos Erlenmeyer de 500 ml), en donde el ajuste experimental (Figura 1) consistió en 4 frascos Erlenmeyer de policarbonato (500 ml) que estaban fijos sobre el carro de un agitador con baño de agua (Kobrin Scientific procesador de temperatura centígrado de precisión 345, Suiza). El carro se movía horizontalmente con velocidad de rotación de 75 rpm y amplitud de 50 mm. La medición fue ejecutada usando 400 ml de HCl 0.1 N como medio de prueba a una temperatura de 37 °C.

25 Para comparación, se analizaron comportamiento de flotación y liberación del medicamento (n=3) usando un aparato de disolución USP II (Sotax AT 7 smart, Suiza). La medición fue hecha en 900 ml de HCl 0.1 N con rotación de paletas de 100 rpm y a temperatura de 37 ± 0.5 °C.

Se analizó el contenido de medicamento en el medio de disolución a intervalos predeterminados de tiempo, usando espectrofotómetro UV/Vis a 272 nm (Perkin Elmer Lambda 25, USA). El espectro de absorción UV de cafeína exhibe un par de bandas de absorción que tienen picos a 205 nm y 273 nm con un hombro de absorción característico entre ellos.

Típicamente, el contenido de cafeína es determinado por mediciones de la absorbancia cerca del pico de 273 nm.

Se observaron visualmente el tiempo de referencia de demora de flotación, definido como el tiempo que necesitó una tableta para elevarse hasta la superficie del medio de prueba, después de colocarla en el medio de prueba y duración de flotación considerada como tiempo total en que una tableta flotó de manera constante sobre la superficie del medio de prueba.

Se despliegan los perfiles de liberación de cafeína de tabletas flotantes de formulaciones hidrófilas y lipofílicas en la Figura 2. Las tabletas de tamaño estándar de ambas formulaciones mostraron flotación instantánea. En el caso de la formulación HF1, las tabletas compactas estuvieron flotando por 5 h y se erosionaron completamente dentro de este tiempo mientras liberaban la sustancia medicinal y permanecían a flote. Para la formulación lipofílica LF2, se observó que los tiempos de flotación eran de varios días. Después de la completa liberación del medicamento modelo, permanecía una matriz lipofílica. El mecanismo de liberación del medicamento de los dos tipos de formulaciones flotantes difiere: erosión controlada para la formulación HF1 y difusión controlada para la formulación hidrófoba LF2. Para tabletas flotantes hidrófilas, toda la cafeína fue liberada después de 5 h, mientras que para formulaciones lipofílicas se detectó liberación completa del medicamento después de 59 h 45 min.

La figura 2 ilustra adicionalmente perfiles de liberación de medicamento de tabletas flotantes de tamaño pequeño de formulaciones HF1 y LF2. No se observaron tiempos de retardo de flotación para ambas formulaciones. Para tabletas compactas de formulaciones hidrófilas HF1, se midieron tiempos de flotación de 90 min y las tabletas se disolvieron completamente. El mecanismo de liberación de medicamento fue clasificado como de erosión controlada; después de 90 min se logró una liberación del 100% cafeína. Las tabletas de tamaño pequeño de la formulación LF2 estuvieron flotando por varios días y se retuvo una matriz de tableta lipofílica. La liberación de medicamento fue de difusión controlada; después de 17 h se liberó completamente la sustancia medicinal. El perfil de liberación (Figura 2) de la formulación LF2 muestra desintegración de las tabletas flotantes de tamaño pequeño a los 210 min.

Comparación del modelo de estómago y aparato disolución USP II

La figura 3 compara la liberación de medicamento de tabletas flotantes, medida usando el modelo de estómago hecho a la medida (el esquema del aparato de modelo de estómago es mostrado en la figura 1) con el aparato convencional de disolución II USP. La prueba de la disolución por el método de paletas de USP dio una ralentización de la liberación de cafeína; el 100% de la sustancia medicinal fue liberado después de 470 min. Durante la medición las tabletas a base de FCC flotaron en la superficie del medio de prueba y rotaron alrededor del hasta de la paleta. Usando el método de modelo de estómago, se juzgó liberación completa de cafeína de tabletas de tamaño estándar de la formulación HF1, después de 300 min. Debido al movimiento horizontal del agitador, las tabletas flotantes fueron sumergidas completamente en el medio de disolución y se evitó el secado de la superficie de la tableta.

Liberación *in vitro* de medicamento de tabletas flotantes a base de FCC

La prueba *in vitro* de tabletas a base de FCC mostró que es posible la fabricación de tabletas flotantes con diferentes perfiles de liberación. Las tabletas de tamaño pequeño liberaban medicamento más rápido. Esto podría ser explicado por su mayor área superficial. Además se observó que el efecto del tamaño era independiente del tipo de formulación (es decir lipofílica o hidrófila). En el caso de formulación de tableta hidrófila, no ocurrió desintegración; esto soporta la hipótesis del mecanismo de liberación de medicamento por erosión controlada. Las tabletas lipofílicas de tamaño pequeño se desintegraron a 210 min. La alteración del perfil de liberación soporta la hipótesis de mecanismo de liberación por difusión controlada de formulaciones lipofílicas.

FCC para la preparación de tabletas flotantes

FCC parece ser un nuevo excipiente farmacéutico prometedor para la preparación de tabletas flotantes. Debido a su estructura altamente porosa y superficie laminar es posible fabricar tabletas compactas que tienen una densidad inferior a la unidad y flotan de manera instantánea. Las tabletas flotantes preparadas no exhibían tiempo de retardo de flotación y por ello un riesgo reducido de vaciado gástrico prematuro e impredecible. Además, las tabletas flotantes a base de FCC mostraron una dureza suficiente para resistir la destrucción por el peristaltismo gástrico y para poder ser procesadas adicionalmente.

Se prepararon dos formulaciones flotantes - hidrófila e hidrófoba. De acuerdo con los resultados de ensayos preliminares, parecía ser necesario un paso de granulación para la producción de formulaciones flotantes a base de FCC, para mejorar la capacidad de fluir y de llenado de las mezclas dentro del dado de la prensa de tabletas.

Los perfiles de liberación de cafeína mostraron que las características lipofílicas de la formulación influenciaron la velocidad de liberación de medicamento así como el mecanismo de liberación del medicamento. El tamaño de la

tableta afectó la velocidad de liberación del medicamento, pero no tuvo una influencia en el mecanismo de liberación.

Modelo de estómago hecho a la medida

- 5 El modelo de estómago mostró un buen desempeño para superar las limitaciones de los métodos estándar. Las tabletas flotantes no se secaron sobre la superficie, debido a la agitación continua de las vasijas de disolución. La ausencia de elementos rotativos excluyó los efectos observados en el aparato de disolución USP I y II. Adicionalmente, no hubo necesidad de forzar las tabletas bajo la superficie del líquido, simplificando con ello la construcción del modelo de estómago. Durante la prueba, el medio de disolución protegía las tabletas de impactos significativos con elementos sólidos de construcción.
- 10 En comparación con la prueba de disolución *in vitro* tradicional mediante aparatos USP I o II, el modelo propuesto de estómago ofrece la posibilidad de investigar la liberación de medicamento de dispositivos flotantes de liberación, teniendo en cuenta la movilidad gástrica. Por ello, la conclusión es que el nuevo método podría ser capaz de predecir con mayor exactitud el comportamiento *in vivo* de tabletas flotantes.

Métodos de medición

- 15 Densidad verdadera

La densidad verdadera FCC fue determinada mediante picnometría de helio (Micromeritics AccuPyc 1330, USA).

Área superficial específica BET

- 20 Para medir el área superficial específica se empleó un Nova 2000e (Quantachrome Instruments, EEUU) con el método de cinco puntos BET. Después de eliminar el gas de las muestras por 12 horas a temperatura ambiente, se midieron las muestras con nitrógeno a temperatura constante (77.4 K). La medición fue ejecutada en duplicado.

Distribución de tamaño de partícula

- 25 La distribución de tamaño de partícula fue determinada con un Mastersizer X de lecho largo (Malvern Instruments, Reino Unido). Se dispersaron las partículas de FCC en isopropil miristato y luego se analizaron (separadamente) usando la unidad de presentación de muestra de pequeño volumen (Malvern Instruments, Reino Unido). Las muestras fueron medidas en triplicado.

Caracterización de tabletas flotantes a base de FCC

- 30 Se midió el peso promedio de tableta (n=7) con una balanza electrónica (Mettler Toledo AX204 Delta Range, Suiza). Se realizó la determinación del diámetro de tableta (n=7) y calibre de tableta (n=7) usando un indicador de disco (Mitutoyo Modelo CD-15CPX, Japón). Se realizó la picnometría de helio (Micromeritics AccuPyc 1330, EEUU) para medir la densidad verdadera. Se calculó la porosidad ϵ de tabletas con cara plana, de acuerdo con la siguiente ecuación (1):

$$\epsilon = \left(1 - \frac{m}{\rho \cdot \pi \cdot r^2 \cdot h} \right) \cdot 100 \quad (1)$$

en donde m es el peso de la tableta, ρ es la densidad verdadera de la mezcla de polvo, r es el radio de la tableta, y h es la altura de la tableta. Se calculó la porosidad ϵ de tabletas compactas de forma cóncava, como sigue:

$$\epsilon = \left(1 - \frac{\frac{m}{\rho}}{\pi \cdot r^2 \cdot w + 2 \left(\frac{\pi \cdot h_{cap}}{6} \cdot (3r^2 + h_{cap}^2) \right)} \right) \cdot 100 \quad (2)$$

- 35 en donde m es el peso de la tableta, ρ es la densidad verdadera de la mezcla de polvo, r es el radio de la tableta, w es el calibre central del cilindro, y h_{cap} es la altura de la tapa esférica.

Se usó un medidor de dureza (Tablet Tester 8M, Suiza) para analizar la fuerza de ruptura de la tableta (n=3). A continuación, se calculó la fuerza tensora de la tableta, σ (MPa) de acuerdo a las ecuaciones 3 y 4 para tabletas de cara plana y de forma cóncava, respectivamente

$$\sigma_t = \frac{2 \cdot F}{\pi \cdot d \cdot h} \quad (3)$$

5 en donde F es la fuerza diametral de trituración, d es el diámetro de la tableta, y h es la altura de la tableta.

$$\sigma_t = \frac{10 \cdot F}{\pi \cdot d^2} \cdot \left(2.84 \cdot \frac{h}{d} - 0.126 \cdot \frac{h}{w} + 3.15 \cdot \frac{w}{d} + 0.01 \right)^{-1} \quad (4)$$

en donde F es la fuerza diametral de trituración, d es el diámetro de la tableta, h es la altura de la tableta, y w es el calibre central del cilindro.

Mediciones de UV/VIS

10 Se analizó en línea el contenido de medicamento en el medio de disolución, a intervalos predeterminados de tiempo usando espectrofotómetro UV/Vis a 272 nm (Perkin Elmer Lambda 25, EEUU). El espectro de absorción UV de la cafeína exhibe un par de bandas de absorción con picos a 205 nm y 273 nm con un hombro característico de absorción entre ellas. Típicamente, el contenido de cafeína es determinado midiendo la absorbancia cerca al pico de 273 nm.

15

REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulación gastrorretentiva de flotación instantánea que incluye por lo menos un mineral que incluye un carbonato de calcio natural y/o sintético transformado en funcional y por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo y por lo menos una ayuda de formulación, en donde dicho carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y uno o más ácidos, en donde el dióxido de carbono es formado *in situ* por el tratamiento ácido y/o es suministrado de una fuente externa.
- 10 2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la fuente de carbonato de calcio natural para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional (FCC) es seleccionada del grupo de mármol, calcita, tiza, piedra caliza o dolomita y/o mezclas de ellas.
3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el carbonato de calcio sintético para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional es carbonato de calcio precipitado (PCC) que incluye formas mineralógicas de cristales aragoníticos, vateríticos o calcíticos, especialmente prismáticos, rombohédricos o escalenohédricos o mezclas de ellos.
- 15 4. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde los ácidos son seleccionados del grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, hidrosulfato, ácido fosfórico, ácido fosfórico en combinación con ácido acético, fórmico o cítrico o sales ácidas de ellos, y mezclas de ellos, preferiblemente es ácido fosfórico.
- 20 5. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tiene un área de superficie específica BET de 5 m²/g a 200 m²/g, preferiblemente 20 m²/g a 150 m²/g, más preferiblemente 40 m²/g a 100 m²/g, medida usando nitrógeno y el método BET de acuerdo a ISO 9277:2010.
- 25 6. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tiene un diámetro de grano medio ponderado de 0.1 a 50 µm, preferiblemente de 0.5 a 25 µm, más preferiblemente de 0.8 a 20 µm, aún más preferiblemente de 1 a 15 µm, medido usando Malvern Mastersizer X de lecho largo.
7. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo o precursor inactivo es seleccionado de origen sintético, semi-sintético o natural o combinaciones de ellos.
- 30 8. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la por lo menos una ayuda de formulación es seleccionada de un compuesto y/o composición que forman película.
9. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el compuesto y/o composición que forman película pueden ser seleccionados de excipientes hidrófilos que forman película o de excipientes lipófilos que forman película o combinaciones de ellos.
- 35 10. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los excipientes hidrófilos que forman película son seleccionados de polietilenglicoles solubles en agua, óxidos de polietileno, glicoles de polipropileno, óxidos de polipropileno o combinaciones de ellos, donde dichos polímeros tienen un peso molecular promedio ponderado, de 2,000 Da a 20,000,000 Da, quitosano, polímeros de ácido acrílico, polivinilpirrolidona y sus modificaciones (polivinilpirrolidonas insolubles entrelazadas, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona), gomas de celulosa modificadas, glicolatos de almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, sales de carboximetilcelulosa, alginatos, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, arcillas, goma gelan, copolímeros de polacrilina entrelazados, agar, gelatina, dextrinas, goma laca y combinaciones de ellas.
- 40 11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde los excipientes lipófilos que forman película son seleccionados de aceites vegetales hidrogenados, de castor, aceites minerales, ceras de ácidos grasos y sales de ácidos grasos con una longitud de cadena de carbono de C₆ a C₂₀, que es ramificada, no ramificada, insaturada, parcialmente saturada y sus combinaciones, estearato de magnesio y/o calcio, parafina, cetil alcohol, cetil estearil alcohol, monoestearato de glicerilo, lanolina, lanolin alcoholes, éteres de polietilenglicol de n-alcanoles, derivados de polioxietilen- aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearatos de polietileno, ésteres de sorbitano, estearil alcohol, dibehenato de glicerina, estearilfumarato de sodio, diestearato de glicerina y combinaciones de ellos.
- 45 50

12. Una formulación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que incluye además un ácido sólido soluble en agua.
13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el ácido sólido soluble en agua es seleccionado de ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico o ácido málico y combinaciones de ellos.
- 5 14. Un método para producir una formulación gastrorretentiva de flotación instantánea que incluye los pasos de:
- a) suministro de un mineral que incluye carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional (FCC), en donde dicho carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional es un producto de reacción de carbonato de calcio natural o sintético con dióxido de carbono y uno o más ácidos, en donde el dióxido de carbono es formado *in situ* por el tratamiento y/o es suministrado de una fuente externa;
- 10 b) suministro de por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo;
- c) suministro de por lo menos una ayuda de formulación;
- d) mezcla de los compuestos suministrados en los pasos a) b) y c);
- e) granulación de la mezcla obtenida en el paso d) por vía de granulación en fundido, seco o húmedo o compactación con rodillos.
- 15 15. El método de la reivindicación 14, en donde parte de la ayuda de formulación del paso c) es mezclada primero con el FCC del paso a) y el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo del paso b), y la porción remanente de la ayuda de formulación es añadida entonces a la mezcla, seguido por el paso de granulación e).
16. El método de la reivindicación 14 o 15, en donde la fuente de carbonato de calcio natural para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional (FCC) es seleccionada del grupo de mármol, calcita, tiza, piedra caliza y dolomita y/o mezclas de ellas.
- 20 17. El método de las reivindicaciones 14 o 15, en donde el carbonato de calcio sintético para la preparación de carbonato de calcio transformado en funcional es carbonato de calcio precipitado (PCC) que incluye formas mineralógicas de cristales aragoníticos, vateríticos o calcíticos, especialmente prismáticos, romboédricos o escalenohédricos PCC o mezclas de ellos.
- 25 18. El método de las reivindicaciones 14 a 17, en donde los ácidos son seleccionados del grupo de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfuroso, hidrosulfato, ácido fosfórico, ácido fosfórico en combinación con ácido acético, fórmico o cítrico o sales ácidas de ellos y mezclas de ellos, se prefiere el ácido fosfórico.
- 30 19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 18, en donde el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tiene un área de superficie específica BET de 5 m²/g a 200 m²/g, preferiblemente 20 m²/g a 150 m²/g, más preferiblemente 40 m²/g a 100 m²/g, medida usando nitrógeno y el método BET de acuerdo con ISO 9277:2010.
- 35 20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19, en donde el carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional tiene un diámetro de grano medio ponderado de 0.1 a 50 µm, preferiblemente de 0.5 a 25 µm, más preferiblemente de 0.8 a 20 µm, aún más preferiblemente de 1 a 15 µm, medido usando el Malvern Mastersizer X de lecho largo.
21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 20, en donde el por lo menos un ingrediente farmacéuticamente activo o precursor inactivo es seleccionado de origen sintético, semi-sintético o natural o combinaciones de ellos.
- 40 22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 21, en donde la por lo menos una ayuda de formulación es por lo menos un compuesto y/composición que forman película.
23. El método de la reivindicación 22, en donde la por lo menos una composición que forma película es seleccionada de excipientes hidrófilos que forman película o de excipientes lipófilos que forman película y combinaciones de ellos.
- 45 24. El método de la reivindicación 23, en donde los excipientes hidrófilos que forman película incluyen polietilenglicoles solubles en agua, óxidos de polietileno, glicoles de polipropileno, óxidos de polipropileno o combinaciones de ellos, donde dichos polímeros tienen un peso molecular promedio ponderado de 2,000 Da a

- 20,000,000 Da, quitosano, polímeros de ácido acrílico, polivinilpirrolidona y sus modificaciones (polivinilpirrolidonas insolubles entrelazadas, homopolímeros de N-vinil-2-pirrolidona), gomas de celulosa modificadas, glicolatos de almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, ésteres de alquil-, hidroxialquil-, carboxialquil-celulosa, ftalato de hidroxipropilmetil celulosa, sales de carboximetilcelulosa, alginatos, resinas de intercambio iónico, gomas, quitina, arcillas, goma gelan, copolímeros de poliacrilina entrelazados, agar, gelatina, dextrinas, goma laca y combinaciones de ellas.
- 5
25. El método de la reivindicación 23, en donde los excipientes lipófilos que forman película incluyen aceites vegetales hidrogenados, de castor, aceites minerales, ceras de ácidos grasos y sales de ácidos grasos con una longitud de cadena de carbono de C₆ a C₂₀, que es ramificada, no ramificada, insaturada, parcialmente saturada y sus combinaciones, estearato de magnesio y/o calcio, parafina, cetil alcohol, cetil estearil alcohol, monoestearato de glicerilo, lanolina, lanolin alcoholes, éteres de polietilenglicol de n-alcanoles, derivados de polioxietilen- aceite de castor, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitano, estearatos de polietileno, ésteres de sorbitano, estearil alcohol, dibehenato de glicerina, estearilfumarato de sodio, diestearato de glicerina y combinaciones de ellos.
- 10
26. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 23 a 25 en donde los excipientes que forman película están presentes en una cantidad de aproximadamente 1 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, preferiblemente de aproximadamente 3 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 60 % en peso, basada en el peso total de la formulación.
- 15
27. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 26, en donde antes del paso d) se añade un ácido soluble en agua.
- 20
28. El método de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho ácido soluble en agua es seleccionado preferiblemente de ácidos en forma sólida tales como ácido cítrico, ácido fumárico, ácido tartárico o ácido málico y combinaciones de ellos.
29. El método de acuerdo con la reivindicación 28, en donde el ácido o sus combinaciones están presentes en cantidades de hasta 10% en peso, preferiblemente hasta 8 % en peso, aún más preferiblemente hasta 5% en peso, basadas en peso total de la formulación.
- 25
30. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 29, en donde el paso de granulación e) es seguido por un paso de compactación f)
31. El método de la reivindicación 30, en donde el paso de compactación f) es formación de pellas o tabletas.
32. Uso de carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional en formulación gastrorretentiva de flotación instantánea de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 30
33. Uso de carbonato de calcio natural o sintético transformado en funcional, en cualquiera de las reivindicaciones 14 a 30 para la preparación de una formulación gastrorretentiva de flotación instantánea.
34. Tabletetas, mini-tabletetas, gránulos, cápsulas o pellas, que incluyen la formulación gastrorretentiva de flotación instantánea de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.
- 35
35. Tabletetas, mini-tabletetas, gránulos, cápsulas o pellas, que incluyen la formulación gastrorretentiva de flotación instantánea, en donde dicha formulación es obtenida por cualquiera de los métodos de las reivindicaciones 14 a 31.

Fig. 1a

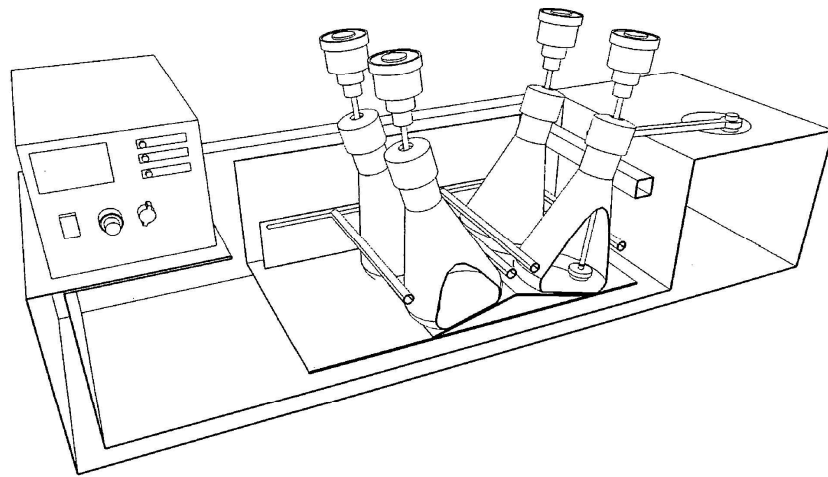


Fig. 1b

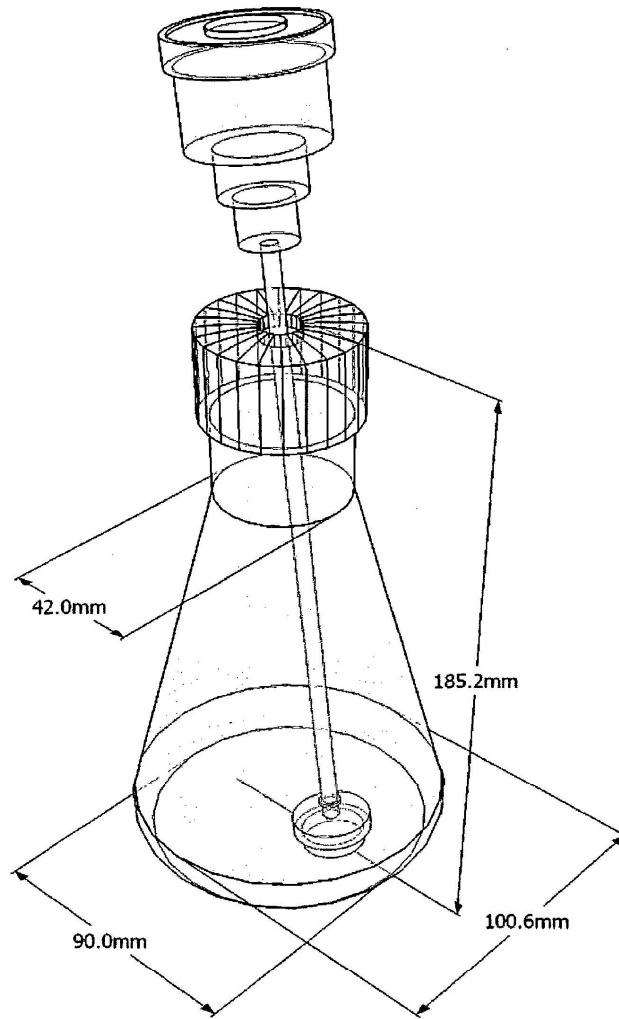


Fig. 2

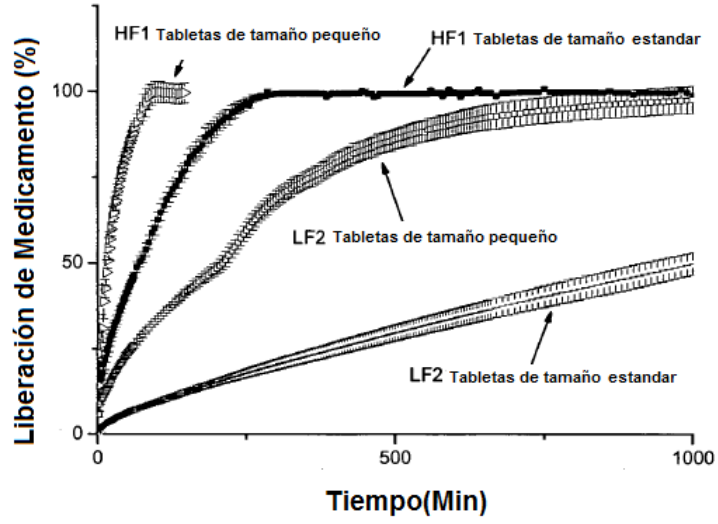


Fig. 3

