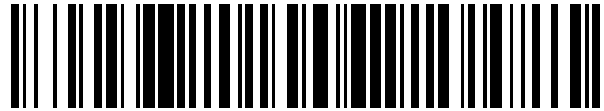


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 858**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.12.2006 E 06845613 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 1973533**

54 Título: **Formas de dosificación resistentes al reflujo gástrico**

30 Prioridad:

22.12.2005 US 316830

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

02.11.2015

73 Titular/es:

**BANNER LIFE SCIENCES LLC (100.0%)
4125 Premier Drive
High Point, North Carolina 27265, US**

72 Inventor/es:

CHIDAMBARAM, NACHIAPPAN

74 Agente/Representante:

FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás

ES 2 549 858 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

Formas de dosificación resistentes al reflujo gástrico**Campo de la invención**

5 Esta invención está en el campo de las formas de dosificación gastrorresistentes.

Referencias cruzadas a solicitudes relacionadas

10 Esta solicitud reivindica la prioridad de U.S.S.N. 11/316,830 presentada ante la Oficina de patentes y marcas de EE.UU. (U.S. Patent and Trademark Office) el 22 de diciembre de 2005

Antecedentes de la invención

15 El uso y fabricación de formas de dosificación entéricas son bien conocidas en el arte. Dichas formas de dosificación son descritas en Remington's Pharmaceutical Sciences 18th, Ed., Mack Publishing Co., Easton, PA (1990). Las formas de dosificación entéricas son útiles para proteger los contenidos de la forma de dosificación de las condiciones del estómago y/o proteger el tejido gástrico de materiales irritantes contenidos en la forma de dosificación. Las formas de dosificación entéricas pueden también ser útiles previniendo el reflujo gástrico debido a la presencia de líquidos causantes de olores, como aceite de pescado o aceite de ajo en la forma de dosificación.

20 Las formas de dosificación entéricas recubiertas son típicamente producidas por un proceso de recubrimiento con una película, donde una fina capa de película de un polímero insoluble en ácidos (entérica) es aplicada a la superficie de una forma de dosificación previamente fabricada, como un comprimido y, en menor medida, cápsulas rígidas y blandas. Los métodos de recubrir una forma entérica implica hacer un spray de una solución acuosa u orgánica o de una suspensión de uno o más polímeros entéricos sobre comprimidos o cápsulas en caída o en movimiento, seguido de un secado a alta temperatura. Las formas de dosificación entéricas hechas por este método de recubrimiento pueden sufrir de varios problemas relativos al proceso que afectan al rendimiento y/o a la apariencia del recubrimiento. Por ejemplo, puede acontecer la formación de una superficie en "piel de naranja" también conocido como rugosidad superficial o jaspeado. Más serio es que puede fallar la integridad del recubrimiento como el resquebrajamiento o la descamación del recubrimiento del polímero entérico. Todos los procesos de recubrimiento presentan problemas inherentes, incluyendo la distribución irregular de los ingredientes del recubrimiento, lo que puede suceder en procesos de recubrimiento con múltiples variables.

25 Esos problemas son comunes a todas las formas de dosificación entéricas. Sin embargo, los problemas a que se enfrentan durante el recubrimiento de cápsulas de gelatina o de polisacáridos son incluso más críticos debido a la naturaleza delicada y sensible al calor de la vaina elástica de las cápsulas blandas. Tanto las cápsulas duras como blandas pueden sufrir de aglomeración y distorsión de la forma de la vaina inducida por temperatura. Además, la suavidad y la elasticidad de la superficie de la cápsula hace difícil formar un recubrimiento entérico adherente intacto sin un paso de sub-recubrimiento para mejorar la superficie de la cápsula para su recubrimiento. Finalmente, el recubrimiento entérico causa la pérdida de la apariencia brillante y clara de las vainas de cápsulas de gelatina, lo que es una de las mayores razones de la popularidad y aceptación de las cápsulas de gelatina.

30 Se han hecho intentos de superar las limitaciones asociadas con las formas de dosificación recubiertas. Por ejemplo, en WO 2004/03068 de Banner Pharmacaps, Inc. ("la solicitud '068") describe una masa de gel que es útil para la fabricación de vainas de cápsulas entéricas blandas o duras o comprimidos entéricos sin necesidad de recubrimiento. La masa de gel contiene un polímero que forma películas, soluble en agua pero insoluble en ácidos y, opcionalmente, uno o varios excipientes como plastificantes, colorantes y saborizantes. La solicitud '068 no obstante, expone el uso de polímeros sintéticos insolubles en ácido como son polímeros celulósicos y copolímeros de ácido acrílico-ácido metacrílico (EUDRAGIT®) que se encuentran presentes en una concentración que va desde el 8 al 20% en peso de la masa de gel húmeda.

35 La solicitud de patente estadounidense con número 2003/0175335 por Scott et al. ("la solicitud '335") describe composiciones formadoras de película que contienen pectina, al menos un polímero formador de película y un sistema de adecuación para preparar la superficie de las vainas de cápsulas blandas y duras. La concentración de pectina es de 5 a 60% en peso, preferiblemente de 10 a 40% en peso. La concentración de polímero formador de película es de 40 a 95% en peso, preferiblemente 50 a 85% en peso.

40 La solicitud '335 describe una película que tiene un contenido del 5 al 25% de pectina, preferiblemente, del 10 al 20% que es adecuado para preparar las vainas de cápsulas rígidas con propiedades entéricas.

45 EP0888778 describe cápsulas blandas que están bañadas en una solución de cloruro cálcico. Existe una necesidad de una composición formadora de película gastrorresistente que contenga un polímero natural gastrorresistente a relativamente bajas concentraciones.

50 Por lo tanto, es un objeto de la invención el proporcionar una composición formadora de película gastrorresistente que contenga una composición formadora de película gastrorresistente la cual contenga un polímero natural gastrorresistente a concentraciones relativamente bajas y métodos de fabricación de la misma.

Es, además, un objeto de la invención, proporcionar una vaina de cápsula gastrorresistente que puede encapsular rellenos líquidos, semisólidos o sólidos la cual contiene un polímero natural gastrorresistente a concentraciones relativamente bajas y métodos de fabricación de los mismos.

5 Breve resumen de la invención

La invención se refiere a una composición gelificada gastrorresistente de proteína o polisacárido en la forma de una vaina de cápsula blanda que comprende

10 un polímero natural gastrorresistente presente en una cantidad menor del 5% en peso de la vaina de la cápsula, mezclada con:

un polímero natural formador de película y un gelificante catiónico divalente, donde la concentración de agente gelificante es menor del 2% en peso de la vaina de la cápsula,

15 donde la composición gelificada gastrorresistente de proteína o polisacárido en la forma de vaina de cápsula blanda es obtenible por un método que comprende

i. preparar un solución que comprende el polímero natural formador de película, el polímero natural gastrorresistente y agente gelificante catiónico divalente y mezclar para formar una masa de gel;

20 ii. moldear la masa de gel en películas o en tiras; y

iii. formar la vaina de la cápsula.

25 Las composiciones formadoras de película gastrorresistente que contienen un polímero natural gastrorresistente, un polímero natural formador de película y un agente gelificante son descritas aquí. Las composiciones son usadas para administración de fármacos como cápsulas de gelatina blanda. Polímeros naturales gastrorresistentes adecuados incluyen los polisacáridos como la pectina o polímeros similares a la pectina. La concentración del polímero natural gastrorresistente es menos de alrededor del 5% en peso de la composición, preferiblemente entre alrededor del 2 y alrededor del 4% en peso de la composición. Polímeros naturales formadores de película adecuados incluyen la gelatina y polímeros similares a la gelatina. La concentración de polímeros naturales formadores de película van desde alrededor del 20% a alrededor del 40% en peso de la composición, preferiblemente entre alrededor del 25 a alrededor del 40% en peso de la composición. Agentes gelificantes adecuados incluyen cationes divalentes como el Ca^{2+} y el Mg^{2+} . La concentración del agente gelificante opcional es menos de alrededor del 2% en peso de la composición, preferiblemente menos de alrededor del 1% en peso de la composición. La composición puede además contener uno o varios plastificantes para facilitar el proceso de formación de película.

35 La composición formadora de película puede ser usada para preparar vainas de cápsulas de gelatina blanda o dura que pueden encapsular un líquido, un material de relleno semisólido o un comprimido sólido (SOFTLET®) que contiene un principio activo y uno más excipientes farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, la composición puede ser administrada como un líquido con un principio activo disuelto o dispersado en la composición. Las composiciones no son solamente gastrorresistentes sino que pueden también prevenir el reflujo gástrico asociado con líquidos originadores de olores como el aceite de pescado o el aceite de ajo, encapsulados en una unidad de una forma de dosificación, así como la irritación esofágica debido a reflujo de fármacos irritantes administrados oralmente.

Descripción detallada de la invención

45 I. Definiciones

“Polímero natural gastrorresistente”, como es usado aquí, se refiere a polímeros naturales o mezclas de polímeros naturales que son insolubles en el pH ácido del estómago.

50 “Polímeros naturales formadores de película”, como es usado aquí, se refiere a polímeros útiles para recubrimiento de superficies que son aplicados mediante spray, cepillos o varios procedimientos industriales que desembocan en la formación de película. En la mayoría de los procesos de formación de película, un recubrimiento líquido de relativamente baja viscosidad es aplicado a un sustrato sólido y es curada para generar una película sólida, de alto peso molecular, adhesiva y basada en polímeros que posee las propiedades deseadas por el usuario. Para las aplicaciones más comunes, esta película tiene un grosor que va de 0.5 a 500 micrómetros (0.0005 a 0.5 milímetros o 0.00002 a 0.02 pulgadas).

55 “Agente gelificante”, como es usado aquí, se refiere a sustancias que experimentan un alto grado de entrecruzamiento o asociación cuando son hidratados y dispensados en el medio dispersante o cuando son disueltos en el medio dispersante. Este entrecruzamiento o asociación de la fase dispersa altera la viscosidad del medio dispersante. El movimiento del medio dispersante está restringido por la fase dispersa y la viscosidad se incrementa.

60 II. Composición

Composiciones formadoras de película gastrorresistente que contienen (1) un polímero natural gastrorresistente; (2) un polímero natural formador de película; y (3) un agente gelificante, son descritas aquí.

A. Polímeros naturales gastrorresistentes

Ejemplos de polímeros naturales gastrorresistentes incluyen, pero no están limitados a, pectina y polímeros similares a pectina que típicamente consisten fundamentalmente en unidades de ácido galacturónico y ácido galacturónico metil éster formando cadenas de polisacárido lineales. Típicamente estos polisacáridos son ricos en ácido galacturónico, ramnosa, arabinosa y galactosa, por ejemplo, poligalacturonanos, ramnanogalacturonanos y algunos arabinanos, galactanos y arabinogalactanos. Éstos son normalmente clasificados de acuerdo con el grado de esterificación.

En pectina de alto (metil) éster ("HM"), una relativamente grande porción de los grupos carboxílicos existen como metil ésteres y el resto de los grupos carboxílicos están en forma de ácido libre o como su sal amónica, potásica, cálcica o sódica. Propiedades útiles pueden variar con el grado de esterificación y con el grado de polimerización. Pectinas en las que menos del 50% de las unidades de ácido carboxílico se encuentran como metil ésteres, se las denomina comúnmente como de bajo (metil) éster o pectinas LM. En general, pectinas de bajo éster son obtenidas a partir de pectinas de alto éster por tratamiento ácido suave o en condiciones alcalinas. Se obtienen pectinas amidadas de pectinas de alto éster cuando se usa amoniaco en el proceso de desesterificación alcalino. En este tipo de pectina, algunos de los restantes grupos ácido-carboxílicos han sido transformados en amidas del ácido. Las propiedades útiles de las pectinas amidadas puede variar con la proporción de unidades éster y amida y con el grado de polimerización.

En una realización, el polímero gastrorresistente es pectina. El polímero natural gastrorresistente está presente en una cantidad menor de alrededor del 5% en peso de la composición, preferiblemente desde alrededor del 2 a alrededor del 4% en peso de la composición.

B. Polímeros naturales formadores de película

Como ejemplos de polímeros naturales formadores de película se incluyen, pero no están limitados a, gelatina y polímeros similares a la gelatina. En una realización preferida, el polímero natural formador de película es gelatina. Otros polímeros similares a la gelatina están disponibles comercialmente. El polímero natural formador de película está presente en una cantidad de entre alrededor del 20 a alrededor del 40% en peso de la composición, preferiblemente entre alrededor del 25 a alrededor del 40% en peso de la composición.

C. Agente gelificante

Las composiciones pueden contener opcionalmente un agente gelificante. Ejemplos de agentes gelificantes incluyen cationes divalentes como Ca^{2+} y Mg^{2+} . Fuentes de estos iones incluyen sales inorgánicas de calcio y magnesio y gelatina de calcio. El agente gelificante está presente en menos de alrededor del 2% en peso de la composición, preferiblemente menos de alrededor del 1% en peso de las composiciones.

D. Plastificantes

Uno o más plastificantes pueden ser añadidos a la composición para facilitar el proceso de formación de película. Plastificantes adecuados incluyen glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilén glicol, polialcoholes de 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico, trietil citrato y combinaciones de los mismos. La concentración de uno o más plastificantes es de alrededor del 8% hasta alrededor del 30% en peso de la composición. En una realización, el plastificante es glicerina y/o sorbitol.

III. Método de elaboración

La composición formadora de película puede usarse para preparar vainas de cápsulas de gelatina blanda o dura que pueden encapsular rellenos líquidos o semisólidos o un comprimido sólido (SOFTLET®) que contengan un principio activo y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Alternativamente, la composición puede ser administrada como un líquido con un principio activo disuelto o dispersado en la composición.

A. Cápsulas

1. Vainas

La composición formadora de película puede ser usada para preparar cápsulas blandas o duras usando técnicas bien conocidas en el arte. Por ejemplo, las cápsulas blandas son normalmente producidas usando un proceso de encapsulación en troquel rotatorio. Las formulaciones del relleno son alimentadas a la máquina de encapsular por gravedad.

La vaina de la cápsula puede contener uno o más plastificantes seleccionados de un grupo formado por glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilén glicol, polialcoholes de 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico, trietil citrato y combinaciones de los mismos.

Adicionalmente al/los plastificante/s, la vaina de la cápsula puede incluir otros aditivos adecuados para la vaina como opacificantes, colorantes, humectantes, conservadores, saborizantes y ácidos y bases tamponadoras.

Los opacificantes se usan para opacificar la vaina de la cápsula cuando los principios activos encapsulados son sensibles a la luz. Opacificantes adecuados incluyen dióxido de titanio, óxido de zinc, carbonato cálcico y combinaciones de los mismos.

Los colorantes pueden usarse con propósitos de márquetin e identificación/diferenciación. Colorantes apropiados incluye tintes sintéticos y naturales y sus combinaciones.

Los humectantes pueden usarse para suprimir la actividad de agua del gel blando. Humectantes adecuados incluyen glicerina y sorbitol, que frecuentemente son componentes de la composición del plastificante. Debido a la baja actividad de agua de los geles blandos secos apropiadamente almacenados, los mayores riesgos de microorganismos provienen de mohos y levaduras. Por esta razón, se pueden incorporar conservantes en la vaina de la cápsula. Conservantes

adecuados incluyen alquil ésteres de ácido para-hidroxibenzoico, como metil, etil, propil, butil y heptil (conocidos colectivamente como “parabens”) o combinaciones de los mismos.

Los saborizantes pueden usarse para enmascarar olores y sabores desagradables de las formulaciones de relleno. Saborizantes adecuados incluyen saborizantes sintéticos y naturales. El uso de saborizantes puede ser problemático debido a la presencia de aldehídos que pueden entrecruzarse con la gelatina. Como resultado, sales y ácidos tamponadores pueden ser usados en conjunción con los saborizantes que incluyen aldehídos para inhibir el entrecruzamiento de la gelatina.

2. Material de relleno

i. Agentes

Las cápsulas de gelatina blandas o duras pueden usarse para administrar una amplia variedad de principios activos farmacéuticos. Agentes apropiados incluyen analgésicos, principios antiinflamatorios, principios antihelmínticos, principios antiaritmicos, principios antibacterianos, principios antivirales, principios antihipertensivos, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antiepilépticos, principios antifúngicos, principios antigotosos, antimaláricos, principios antimigrañosos, principios antimuscarínicos, principios antineoplásicos, principios mejoradores de la disfunción eréctil, inmunosupresores, principios antiprotozoarios, principios antitiroideos, principios ansiolíticos, sedantes, hipnóticos, neurolépticos, -bloqueantes, principios inotrópicos cardiacos, corticosteroides, diuréticos, principios antiparkinsonianos, principios gastrointestinales, antagonistas de los receptores H₁ y H₂ de la histamina, queratolíticos, principios reguladores de lípidos, principios antianginosos, principios nutricionales, analgésicos opioides, hormonas sexuales, estimulantes, relajantes musculares, principios antiosteoporosis, principios antiobesidad, mejoradores de la cognición, principios contra la incontinencia urinaria, aceites nutricionales, principios contra la hipertrofia benigna de próstata, ácidos grasos esenciales, ácidos grasos no esenciales, vitaminas, minerales y combinaciones de los mismos.

Típicamente se incluye entre los materiales de relleno, pero no limitado a, aceite de pescado, aceite de ajo, aceite de soja, aceite de hierbabuena, aceite de eucalipto, extracto de semilla del castaño de indias, ácido valproico, inhibidores de bomba de protones, probióticos y triglicéridos de cadena media (“MCT”)

ii. Excipientes

Las formulaciones de relleno pueden ser preparadas usando un vehículo farmacéutico aceptable farmacéuticamente compuesto por materiales que son considerados seguros y efectivos y que pueden ser administrados a un individuo sin causar efectos biológicos no deseados o interacciones no deseadas. Este vehículo son todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica distintos del principio o principios activos. Como generalmente se usa aquí, “vehículo” incluye pero no está limitado a surfactantes, humectantes, plastificantes, inhibidores de cristalización, agentes humidificantes, agentes de relleno a granel, solubilizantes, mejoradores de biodisponibilidad, agentes reguladores del pH y combinaciones de los mismos.

B. Soluciones y suspensiones

Alternativamente, la composición puede ser administrada como un líquido con un principio activo disuelto (ejemplo, solución) o dispersiones (ejemplo, suspensiones) en la composición. Principios activos adecuados han sido descritos más arriba. La solución o la suspensión puede ser preparada usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Excipientes adecuados incluyen pero no están limitados a surfactantes, humectantes, plastificantes, inhibidores de cristalización, agentes humidificantes, agentes de relleno a granel, solubilizantes, mejoradores de la biodisponibilidad, agentes reguladores del pH, saborizantes y combinaciones de los mismos.

Ejemplos

Las siguientes composiciones formadoras de película fueron usadas para preparar cápsulas de gelatina blanda usando técnicas bien conocidas en el arte.

Ejemplo 1. Forma de dosificación gastrorresistente

La composición de la forma de dosificación gástrica es mostrada abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	2.42
Agua	49.11
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.004
Gelatina (150 bloom bovine bone)	33.41
Glicerina	15.05

Ejemplo 2. Forma de dosificación gastrorresistente

La composición de la forma de dosificación gastrorresistente se muestra abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	2.42
Agua	49.02
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.008
Gelatina (150 bloom bovine bone)	33.60
Glicerina	15.05

Ejemplo 3. Forma de dosificación gastrorresistente
La composición de la forma de dosificación gastrorresistente se muestra abajo.

5

Componente	% en peso de la composición
Pectina	2.42
Agua	49.11
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.016
Gelatina (150 bloom bovine bone)	33.41
Glicerina	15.05

Ejemplo 4. Forma de dosificación gastrorresistente
La composición de la forma de dosificación gastrorresistente se muestra abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	2.42
Agua	49.11
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.031
Gelatina (150 bloom bovine bone)	33.39
Glicerina	15.05

10

Ejemplo 5. Forma de dosificación gastrorresistente
La composición de la forma de dosificación gastrorresistente se muestra abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	2.50
Agua	47.69
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.0054
Gelatina (150 bloom bovine bone)	34.33
Glicerina	15.47

15 Ejemplo 6. Forma de dosificación gastrorresistente

La composición de la forma de dosificación gastroresistente se muestra abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	3.03
Agua	49.11
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.0049
Gelatina (150 bloom bovine bone)	32.81
Glicerina	15.05

5 Ejemplo 7. Forma de dosificación gastroresistente
La composición de la forma de dosificación gastroresistente se muestra abajo.

Componente	% en peso de la composición
Pectina	3.03
Agua	47.68
Cloruro de calcio (CaCl ₂)	0.0065
Gelatina (150 bloom bovine bone)	33.81
Glicerina	15.47

Salvo que se haya definido en contrario, todos los términos técnicos y científicos aquí usados tienen el mismo significado que el comúnmente entendido por un experto en la materia a la que pertenece la invención descrita.

Reivindicaciones

- 5 1. Una composición gelificada gastrorresistente de proteína o polisacárido en la forma de una vaina de cápsula blanda, que comprende
- un polímero natural gastrorresistente presente en una cantidad menor del 5% en peso de la vaina de la cápsula, mezclada con :
- 10 un polímero natural formador de película y un agente gelificante catiónico divalente, donde la concentración del agente gelificante es menor del 2% en peso de la vaina de la cápsula,
- donde la composición gelificada gastrorresistente de proteína o polisacárido en la forma de vaina de cápsula blanda es obtenible por un método que comprende
- 15 i. preparar una solución que comprende el polímero natural formador de película, el polímero natural gastrorresistente y el agente gelificante catiónico divalente y mezclar para formar una masa de gel;
- ii. moldear la masa de gel en películas o tiras; y
- iii. formar la vaina de la cápsula.
- 20 2. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero natural gastrorresistente es pectina.
3. La composición de la reivindicación 1, donde el polímero natural formador de película es gelatina.
4. La composición de la reivindicación 1, donde la concentración de polímero natural gastrorresistente es del 2 al 4% en peso de la composición.
- 25 5. La composición de la reivindicación 1, donde la concentración del agente gelificante catiónico divalente es menos de un 1% en peso de la composición.
6. La composición de la reivindicación 1 comprendiendo además uno o más plastificantes seleccionados del grupo consistente en glicerina, sorbitol, sorbitanos, maltitol, glicerol, polietilén glicol, polialcoholes de 3 a 6 átomos de carbono, ácido cítrico, ésteres del ácido cítrico, trietil citrato y combinaciones de los mismos.
- 30 7. La composición de la reivindicación 6, donde la concentración de los uno o más plastificantes es del 8% al 30% en peso de la composición.
8. La composición de la reivindicación 1 comprendiendo además un material de relleno tal y como un material de relleno seleccionado del grupo consistente en líquidos, semisólidos y sólidos.
9. La composición de la reivindicación 8, donde el material de relleno comprende uno o más agentes terapéuticos, profilácticos o diagnósticos y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 35