

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 626 181**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/22** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 9/50** (2006.01)

**A61K 31/192** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.04.2011 PCT/KR2011/002560**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.10.2011 WO11129579**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.04.2011 E 11769045 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.03.2017 EP 2558077**

54 Título: **Composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofibrico y un agente alcalinizante**

30 Prioridad:

**12.04.2010 KR 20100033497**

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

**24.07.2017**

73 Titular/es:

**HANMI SCIENCE CO., LTD. (100.0%)  
550, Dongtangiheung-ro, Dongtan-myeon  
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 445-813, KR**

72 Inventor/es:

**JANG, KI YOUNG;  
PARK, MIJIN;  
KIM, KYEONG SOO;  
KIM, YONG IL;  
PARK, JAE HYUN y  
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 626 181 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

Composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofíbrico y un agente alcalinizante

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofíbrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente alcalinizante, que tiene una biodisponibilidad mejorada y una desviación de absorción minimizada en el tracto gastrointestinal.

Antecedentes en la técnica

10 El fenofibrato se puede usar para tratar hiperlipidemia, hipercolesterolemia, e hipertrigliceridemia intrínsecas. Se conoce que una dosis diaria de 300 a 400 mg de fenofibrato puede reducir los niveles de hipercolesterolemia en un 20~25 % y de hipertrigliceridemia en un 40~50 %.

El fenofibrato se metaboliza en el plasma en el metabolito activo, ácido fenofíbrico (nombre químico: ácido 2-[4-(4-clorobenzoil)fenoxi]-2-metil-propanoico). El ácido fenofíbrico del plasma se elimina con una semivida de aproximadamente 20 horas, y los niveles de pico en plasma de ácido fenofíbrico se producen en aproximadamente 5 horas después de la administración.

15 Se conoce que el ácido fenofíbrico disminuye los niveles de colesterol total (C total), lipoproteína de baja densidad (LDL-C), apolipoproteína B, lipoproteína ricas en triglicéridos y en triglicéridos totales (VLDL), lipoproteína de alta densidad (HDL), y apolipoproteína AI y AII en los pacientes tratados.

20 Dado que el fenofibrato y el ácido fenofíbrico son hidrófobos y poco solubles en agua, tienen una baja biodisponibilidad y su absorción en el tracto digestivo aumenta cuando se administran poco después de una comida (condiciones de alimentación), en comparación con la administración después de condiciones de ayuno. En general, los tiempos de retención en el tracto gastrointestinal se vuelven mucho más largos en condiciones de alimentación. Como tal, cuando la biodisponibilidad de un fármaco está influenciada por la presencia de alimento en el tracto gastrointestinal, se considera que el fármaco que exhibe efecto de alimento. En el caso del fenofibrato, dado que el alimento puede aumentar la biodisponibilidad del fenofibrato, la falta de tomar el fenofibrato con alimento puede conducir a un descenso significativo de la absorción. Un producto que contiene fenofibrato disponible en el mercado, Tricor® (Abbot), muestra un aumento de la tasa de absorción hasta aproximadamente un 35 % en condiciones de alimentación, en comparación con la administración en condiciones de ayuno. Mientras tanto, el ácido fenofíbrico tiene mayor solubilidad a mayor pH en el intestino delgado.

30 Por esta razón, se ha intentado una diversidad de enfoques para aumentar la tasa de disolución del fenofibrato o minimizar el efecto del alimento (por ejemplo, micronización de fenofibrato, adición de tensioactivos, micronización conjunta de fenofibrato con tensioactivos).

35 Por ejemplo, el documento de Patente Europea n.º 256933 describe gránulos de fenofibrato micronizados que tienen una biodisponibilidad mejorada de fenofibrato. En el gránulo, el tamaño de las micropartículas cristalinas de fenofibrato es menor de 50 µm y se usa polivinilpirrolidona como aglutinante. El documento de patente Europea sugiere un tipo diferente de aglutinantes tales como polímeros metacrílicos, derivados de celulosa, y polietilenglicol. Alternativamente, el documento de Patente Europea n.º 245933 desvela la preparación de gránulos de fenofibrato usando un disolvente orgánico.

40 El documento de Patente Europea n.º 330532 desvela un método para mejorar la biodisponibilidad del fenofibrato mediante micronización conjunta del fenofibrato con un tensioactivo sólido tal como lauril sulfato sódico. El producto micronizado conjuntamente se formula en gránulos mediante granulación por vía húmeda con el fin de mejorar la fluidez del polvo y hacer más fácil su formulación en cápsulas de gelatina.

45 El documento de Publicación Internacional n.º WO 98/31361 sugiere una composición de fenofibrato que tiene una biodisponibilidad mejorada, que comprende un soporte inerte dispersable en agua revestido con una película que contiene fenofibrato micronizado, un polímero hidrófilo (por ejemplo, polivinilpirrolidona), y opcionalmente un tensioactivo. Sin embargo, dado que el método requiere una cantidad considerable de polivinilpirrolidona y otros excipientes, solo se puede obtener una formulación que contiene fenofibrato en una pequeña cantidad de un 17,7 % en peso. Por lo tanto, el volumen de la forma de dosificación final se vuelve demasiado grande y, de ese modo, es difícil administrar una dosis deseada de fenofibrato en una formulación única o compleja.

50 Mientras tanto, el documento de Patente de Estados Unidos n.º 7259186 desvela una sal de ácido fenofíbrico seleccionada entre el grupo de sal de colina, etanolamina, dietanolamina, piperazina, calcio, y trometamina, con el fin de reducir el efecto del alimento en la biodisponibilidad. El documento de Patente de Estados Unidos n.º 152714

también describe una preparación de sal de colina de ácido fenofibrico en los ejemplos de trabajo y muestra que el efecto del alimento se redujo por la fuerza iónica de la sal.

5 El documento de Patente US 2008/051411 A1 se refiere una formulación en forma de una dispersión molecular que comprende i) ácido fenofibrico, una sal fisiológicamente aceptable o derivado del mismo y opcionalmente otras sustancias activas, ii) un componente aglutinante que comprende al menos un aglutinante entérico, y opcionalmente iii) otros excipientes fisiológicamente aceptables.

El documento de Patente US 7,569,612 B1 desde la una formulación de ácido fenofibrico que comprende 105 mg de ácido fenofibrico y las formas de dosificación respectivas que incluyen, por ejemplo, formas de dosificación de liberación inmediata.

10 El documento de Patente US 2007/148233 A1 proporciona una composición farmacéutica de fenofibrato y formas de dosificación que las contienen que incluyen fenofibrato, un polietilenglicol y un polietileno-polipropilenglicol, en las que las composiciones se preparan por sublimación o mediante un vehículo sublimable de una combinación de fenofibrato, el polietilenglicol, y el polietileno-propilenglicol con el vehículo sublimable, por ejemplo mentol.

15 El documento de Patente US 2006/280791 A1 se refiere a formulaciones orales que comprenden un agente activo que puede comprender ácido fenofibrico o derivados del mismo.

El documento de Patente US 2007/014846 A1 desvela composiciones farmacéuticas en forma de partículas o en formas de dosificación sólidas que comprenden una combinación de fenofibrato y el inhibidor de la HMG CoA reductasa atovastatina o una sal farmacéuticamente activa del mismo, que tras administración oral proporciona un valor de AUC<sub>0-24</sub> relativo.

20 Como se ha indicado anteriormente, existe la continua necesidad de desarrollar una composición farmacéutica que contenga ácido fenofibrico, que tenga una solubilidad en agua mejorada y una alta biodisponibilidad con menor efecto de alimento, teniendo de ese modo una desviación de absorción minimizada en el tracto gastrointestinal.

#### Divulgación de la invención

25 Es un objetivo de la presente invención proporcionar una composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofibrico que tiene una biodisponibilidad mejorada y una desviación de absorción minimizada en el tracto gastrointestinal.

Este objetivo se consigue mediante la materia objeto de las reivindicaciones independientes. Las realizaciones preferentes resultan de las sub-reivindicaciones.

30 De acuerdo con aspecto de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente alcalinizante.

#### Breve descripción de las figuras

Los objetivos expuestos anteriormente y otros objetivos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman junto con las figuras acompañantes, que muestran respectivamente:

35 Fig. 1: solubilidades en agua (µg/ml) de fenofibrato, ácido fenofibrico y fenofibrato de colina, como se miden en el Ejemplo de Ensayo 1;

Fig. 2: niveles (µg/ml) en sangre de ratas de fenofibrato, ácido fenofibrico y fenofibrato de colina, como se miden en el Ejemplo de Ensayo 2;

40 Fig. 3: cambio en la relación de longitud (relación de aspecto) del eje mayor/eje menor del microgránulo por variación de la proporción en peso de agente alcalinizante y ácido fenofibrico, como se observa en el Ejemplo de Ensayo 4;

Fig. 4: perfiles de disolución por variación del pH de los microgránulos y comprimidos de ácido fenofibrico preparados en los Ejemplos 13 y 14, y los Ejemplos Comparativos 10, 12 y 13, como se observa en el Ejemplo de Ensayo 5;

45 Fig. 5 y 6: perfiles de disolución por variación de la velocidad de rotación de las aspas de los microgránulos y comprimidos de ácido fenofibrico preparados en el Ejemplo 14 y el Ejemplo Comparativo 12, respectivamente, como se mide en el Ejemplo de Ensayo 6; y

Fig. 7: niveles (µg/ml) en sangre de sabuesos de los microgránulos de ácido fenofibrico preparados en el Ejemplo Comparativo 10, y los Ejemplos 13 y 14, como se mide en el Ejemplo de Ensayo 7.

Mejor modo de llevar a cabo la invención

La composición farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención comprende ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y de 0,22 a 1 partes en peso de un agente alcalinizante basado en 1 parte en peso de ácido fenofibrico. El agente alcalinizante está en contacto directo con el ácido fenofibrico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que puede aumentar el pH del microentorno alrededor del ácido fenofibrico tras exponerse a un entorno *in vivo*, aumentando de ese modo la solubilidad en agua y consecuentemente la biodisponibilidad de ácido fenofibrico.

La composición farmacéutica oral de acuerdo con la presente invención se formula en forma de un microgránulo que se puede llenar en una cápsula. El microgránulo se puede preparar de una forma relativamente fácil como una formulación de revestimiento mediante revestimiento con un sustrato de revestimiento de liberación retardada. Además, el microgránulo es adecuado para formularse de forma sencilla de acuerdo con el contenido de fármaco que se requiera debido a su conveniente control de contenido. Especialmente, con el fin de minimizar la desviación de liberación *in vivo* de fármaco y mantener una tasa de liberación constante del mismo, se requiere que el microgránulo tenga una forma cercana a una forma esférica haciendo que la longitud del eje mayor sea similar a la del eje menor. Por ejemplo, el microgránulo es de una forma que tiene, por ejemplo, una relación de longitud que varía de 1,0 a 1,5, preferentemente de 1,0 a 1,2. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la invención comprende además un aditivo esferizante.

La forma de microgránulo de la composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mediante el método que comprende las etapas de:

- (i) realizar una primera mezcla por vía húmeda de ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente alcalinizante;
- (ii) añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la primera mezcla obtenida en la etapa (i), y realizar una segunda mezcla por vía húmeda de los mismos; y
- (iii) granular la segunda mezcla obtenida en la etapa (ii) en una forma esférica usando un extrusor y un esferizador.

Opcionalmente, en la etapa (ii), el método puede comprender además añadir un aditivo esferizante a la primera mezcla. Además, el método puede comprender además revestir el gránulo obtenido en la etapa (iii) con un sustrato de revestimiento de liberación retardada.

A continuación, se describe con detalle cada uno de los ingredientes de la composición farmacéutica oral de la invención.

#### (1) Ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo

El ácido fenofibrico o su sal farmacéuticamente aceptable que se usa como principio activo en la presente invención es un metabolito del fenofibrato, al que se atribuye el descenso considerable del nivel de triglicéridos en plasma de un paciente que parece hipertrigliceridemia, y los niveles de colesterol y LDL-C en plasma en un paciente que parece hipertrigliceridemia o hiperlipidemia de tipo mixto.

#### (2) Agente alcalinizante

El agente alcalinizante que se usa en la presente invención es un aditivo para mejorar la solubilidad del ácido fenofibrico o su sal farmacéuticamente aceptable. El agente alcalinizante está en contacto directo con el ácido fenofibrico o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo, lo que puede aumentar el pH del microentorno alrededor del ácido fenofibrico tras exponerse a un entorno *in vivo*, aumentando de ese modo la solubilidad en agua y en consecuencia la biodisponibilidad del ácido fenofibrico. Además, el agente alcalinizante aumenta la solubilidad del ácido fenofibrico o su sal farmacéuticamente aceptable en un entorno de pH bajo.

Algunos ejemplos del agente alcalinizante que se usa en la presente invención incluyen sales de metal alcalino tales como sales de calcio (carbonato de calcio, hidróxido de calcio, hidrogenofosfato de calcio, fosfato de calcio), sales de magnesio (carbonato de magnesio, hidróxido de magnesio, silicato de magnesio, óxido de magnesio, aluminato de magnesio, hidrato de magnesio y aluminio), sales de litio (hidróxido de litio), sales de potasio (hidróxido potásico), fosfato sódico (bicarbonato sódico, borato sódico, carbonato sódico, hidróxido sódico) y similares. Además, se puede usar un aditivo básico tal como meglumina, arginina y una mezcla de las mismas. De acuerdo con la invención, el agente alcalinizante es carbonato de calcio, carbonato de magnesio, meglumina, o una mezcla de los mismos.

El agente alcalinizante se emplea en una cantidad que varía de 0,22 a 1 partes en peso basado en 1 parte en peso del ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable. Cuando la cantidad del agente alcalinizante es menos de 0,22 partes en peso, no se puede conseguir la solubilidad en agua del ácido fenofibrico hasta el nivel deseado de

al menos 1000 ppm; y cuando es más de 1 parte en peso, la relación de longitud del eje mayor y el eje menor del microgránulo excede de 1,5, lo que da como resultado la dificultad en la esferización del microgránulo, conduciendo de ese modo a la formación de un microgránulo inadecuado para el proceso de revestimiento.

(3) Sustrato de revestimiento de liberación retardada

5 El microgránulo de ácido fenofibríco que contiene el agente alcalinizante de acuerdo con la presente invención se puede revestir con un sustrato de revestimiento de liberación retardada. El revestimiento con tal sustrato de revestimiento de liberación retardada ayuda a la liberación de fármaco del microgránulo con una tasa constante hasta que el microgránulo alcanza una región de pH elevado, lo que produce una desviación de absorción minimizada en el tracto gastrointestinal.

10 El sustrato de revestimiento de liberación retardada que se usa en la presente invención incluye un polímero insoluble en agua o un compuesto hidrófobo.

15 El polímero insoluble en agua se puede seleccionar entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato de polivinilo (por ejemplo, KOLLICOAT SR 30D), copolímeros de polimetacrilato insolubles en agua [por ejemplo, copolímeros de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) (por ejemplo, Eudragit RSP0) y similares], etilcelulosa, éster de celulosa, éter de celulosa, acilato de celulosa, diacilato de celulosa, triacilato de celulosa, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, y una mezcla de los mismos; preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), acetato de polivinilo, copolímeros de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), copolímeros de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trimetilaminoetilo), etilcelulosa, y acetato de celulosa; más preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), copolímeros de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), etilcelulosa, y acetato de celulosa.

25 El compuesto hidrófobo se puede seleccionar entre el grupo que consiste en ácido graso, ésteres de ácido graso, alcoholes de ácido graso, ceras, un material inorgánico, y una mezcla de los mismos. El ácido graso y los ésteres de ácido graso pueden ser al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, behenato de glicerilo, palmitato de cetilo, monooleato de glicerilo, y ácido esteárico; los alcoholes de ácido graso, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en alcohol cetostearílico, alcohol cetílico, y alcohol estearílico; las ceras, al menos una seleccionada entre el grupo que consiste en cera de carnaúba, cera de abeja, y ceras microcristalinas; y el material inorgánico, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en talco, carbonato de calcio precipitado, fosfato dicálcico, óxido de cinc, óxido de titanio, caolín, bentonita, montmorillonita, y Veegum. El compuesto hidrófobo puede ser preferentemente al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en palmitoestearato de glicerilo, behenato de glicerilo, ácido esteárico, alcohol cetílico y cera de carnaúba, más preferentemente, al menos uno seleccionado entre el grupo que consiste en behenato de glicerilo, ácido esteárico, y cera de carnaúba.

35 El sustrato de revestimiento de liberación retardada se puede emplear en una cantidad que varía de 0,05 a 0,5 partes en peso basado en 1 parte en peso del microgránulo (el microgránulo antes de revestirse) como núcleo. Cuando la cantidad del sustrato de revestimiento de liberación retardada es menos de 0,05 partes en peso, no se obtiene ningún efecto deseado de liberación retardada; y cuando es más de 0,5 partes en peso, el tamaño del microgránulo revestido comienza a ser demasiado grande, causando de ese modo la formación de una cápsula de un tamaño demasiado grande.

(4) Aditivo esferizante

45 El aditivo esferizante que se usa en la presente invención sirve para preparar el microgránulo que tiene una forma cercana a la forma esférica controlando una longitud del eje mayor similar a la longitud del eje menor y para dar una coherencia mecánica constante a ello. El aditivo esferizante incluye una macromolécula natural tal como goma de carragenano (de acuerdo con la invención), goma de guar (de acuerdo con la invención), goma de xantano, goma garrofín, goma de gelano, goma arábica, agar, ácido alginico, ácido alginico propilenglicol (de acuerdo con la invención), alginato sódico, y una mezcla de los mismos.

50 El aditivo esferizante se puede emplear en una cantidad que varía de un 0,05 a un 0,5 % en peso basado en el peso total del microgránulo (el microgránulo antes de revestirse) que corresponde al núcleo. Cuando el aditivo esferizante se emplea en una cantidad menor de un 0,05 % en peso, es difícil obtener el efecto esferizante deseado; y cuando se emplea en una cantidad mayor de un 0,5 % en peso, se produce indeseablemente un retraso de la liberación o el microgránulo se puede adherir a los equipos de producción debido a su propiedad adhesiva en un proceso de extrusión.

Además, la composición farmacéutica de la invención puede comprender además una cantidad adecuada de un excipiente farmacéuticamente aceptable tal como un agente disgregante convencional, un diluyente, un estabilizante, un aglutinante, un agente lubricante y similar.

5 La composición farmacéutica de la invención se puede administrar por vía oral en forma de microgránulo, y el método de preparación de la misma comprende las etapas de: (i) realizar una primera mezcla por vía húmeda de ácido fenofibrato o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente alcalinizante; (ii) añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la primera mezcla obtenida en la etapa (i), y realizar una segunda mezcla por vía húmeda de ello; y (iii) granular la segunda mezcla obtenida en la etapa (ii) en una forma esférica usando un extrusor y un esferizador.

10 Opcionalmente, en la etapa (ii), el método puede comprender además añadir un aditivo esferizante a la primera mezcla. Además, el método puede comprender además revestir el gránulo obtenido en la etapa (iii) con un sustrato de revestimiento de liberación retardada.

15 La composición farmacéutica oral de la invención que comprende ácido fenofibrato exhibe una biodisponibilidad mejorada y una desviación de absorción minimizada en el tracto gastrointestinal y, por lo tanto, es útil en el tratamiento de hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.

Se pretende que los siguientes Ejemplos ilustren adicionalmente la presente invención sin limitar su alcance.

**Ejemplo de Ensayo 1: ensayo de solubilidad de ácido fenofibrato, fenofibrato, y fenofibrato de colina**

20 Se colocaron cada uno de fenofibrato (Harman, India), ácido fenofibrato (Harman, India) y fenofibrato de colina en una cantidad equivalente a 100 mg de ácido fenofibrato en un matraz de 100 ml. Se añadieron a ello cada uno de agua destilada y jugo intestinal artificial (pH 6,8; USP) para llenar 100 ml, y la mezcla se mezcló vigorosamente durante 1 h y se hizo pasar a través de un filtro de 0,45 µm, seguido de análisis por HPLC. Las solubilidades (µg/ml) de los compuestos se muestran en la Tabla 1 y la Figura 1 (método de análisis: véase "Fenofibrato" en USP).

<Tabla 1>

	Fenofibrato	Ácido fenofibrato	Fenofibrato de colina
Agua destilada	0	165	1000
Jugo intestinal artificial (pH 6,8)	0	1000	1000

25 Como se puede observar en la Tabla 1 y la Figura 1, el fenofibrato fue casi insoluble en agua u otros disolventes, mientras que la solubilidad en agua del ácido fenofibrato fue mayor que la del fenofibrato, pero menor que la del fenofibrato de colina, lo que muestra que las solubilidades en agua de los compuestos anteriores están en el orden de fenofibrato de colina > ácido fenofibrato > fenofibrato. Mientras tanto, el ácido fenofibrato y el fenofibrato de colina se disolvieron completamente a pH 6,8, como evidencia su solubilidad de 1000 ppm.

30 Como referencia, se recomienda tomar un fármaco con 200 a 300 ml de agua, y más preferentemente 240 ml de acuerdo con la Guía Coreana de Estudios de Bioequivalencia. Además, considerando que el volumen de jugo gástrico en condiciones de ayuno es aproximadamente 45 ml y el estómago se expande hasta 1000 ml en condiciones de alimentación (Sherwood, Lauralee (1997). *Human physiology: from cells to systems*. Belmont, CA: Wadsworth Pub. Co), se podría esperar una alta biodisponibilidad *in vivo* de fenofibrato cuando la solubilidad en agua del componente principal se vuelve no menos de 1000 ppm, de un modo tal que 200 mg de fenofibrato presentes en una cápsula que contiene fenofibrato (por ejemplo, Lipanthyl®) se pueden disolver lo suficiente cuando se toman con 200 ml de agua en condiciones de ayuno.

**Ejemplo de Ensayo 2: evaluación farmacocinética de los materiales de partida**

40 Se colocó cada uno de fenofibrato, ácido fenofibrato y fenofibrato de colina en una cantidad equivalente a 88 mg de ácido fenofibrato en microcápsulas. Las microcápsulas se administraron por vía oral a ratas macho SD de 7 semanas de edad (Sprague Dawley, Samtako, 4 ratas por grupo, 7 días de alimentación a voluntad) mediante el uso de una sonda. Se tomaron muestras de sangre de las ratas en un intervalo de tiempo predeterminado, y se evaluaron los respectivos perfiles farmacocinéticos. Los resultados se muestran en la Tabla 2 y la Figura 2.

<Tabla 2>

	Fenofibrato	Ácido fenofibrato	Fenofibrato de colina
AUC 0-24 (µg·h/ml)	2078,3 ± 610,5	2742,2 ± 218,1	3477,7 ± 558,9

	Fenofibrato	Ácido fenofíbrico	Fenofibrato de colina
C <sub>max</sub> (µg/ml)	137,2 ± 37,9	209,3 ± 26,1	309,4 ± 62,2

Como evidencian la Tabla 2 y la Figura 2, se mostró que las tasas de absorción estaban en el orden de fenofibrato de colina > ácido fenofíbrico > fenofibrato, que fue idéntico a las solubilidades en agua obtenidas en el Ejemplo de Ensayo 1, lo que muestra una correlación entre la solubilidad en agua y la tasa de absorción de fármaco.

5 **Ejemplos 1 a 9 y Ejemplos Comparativos 1 a 9: preparación de microgránulos de ácido fenofíbrico que comprenden agentes alcalinizantes**

10 Con el fin de aumentar el pH del microentorno alrededor del ácido fenofíbrico, se añadieron ácido fenofíbrico y un agente alcalinizante en la cantidad que se expone en la Tabla 3 a cierta cantidad de agua y se mezclaron exhaustivamente (primera mezcla por vía húmeda). A continuación, se añadió povidona (BASF, Alemania) a ello y se mezcló exhaustivamente (segunda mezcla por vía húmeda) para obtener una mezcla combinada. La mezcla se extruyó a través de un tamiz de 0,8 mm de malla usando un extrusor (MG-55, Dalton) y se esferizó usando un esferizador (Spheronizer Q-230T, Dalton), seguido de secado a 60 °C para obtener microgránulos.

<Tabla 3>

(unidad: mg)						
	Ácido fenofíbrico	Agente alcalinizante			Povidona	Proporción en peso de agente alcalinizante/ ácido fenofíbrico
		Meglumina	Carbonato de magnesio	CaCO <sub>3</sub>		
Ej. Comp. 1	135	10			35	0,07
Ej. Comp. 2	135	20			35	0,15
Ej. 1	135	30			35	0,22
Ej. 2	135	80			35	0,59
Ej. 3	135	135			35	1,00
Ej. Comp. 3	135	200			35	1,48
Ej. Comp. 4	135		10		35	0,07
Ej. Comp. 5	135		20		35	0,15
Ej. 4	135		30		35	0,22
Ej. 5	135		80		35	0,59
Ej. 6	135		135		35	1,00
Ej. Comp. 6	135		200		35	1,48
Ej. Comp. 7	135			10	35	0,07
Ej. Comp. 8	135			20	35	0,15
Ej. 7	135			30	35	0,22
Ej. 8	135			80		0,59
Ej. 9	135			135		1,00
Ej. Comp. 9	135			200		1,48

**Ejemplos Comparativos 10 y 11: preparación de microgránulos de ácido fenofibríco que no contienen ningún agente alcalinizante**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 basándose en las condiciones que se exponen en la siguiente Tabla 4, excepto en que no se usó ningún agente alcalinizante.

5

<Tabla 4>

(unidad: mg)				
	Ácido fenofibríco	Fenofibrato de colina	Povidona	Proporción en peso de agente alcalinizante/ ácido fenofibríco
Ej. Comp. 10	135		35	0,00
Ej. Comp. 11		178,7 (135 para ácido fenofibríco)	35	0,00

**Ejemplos 10 a 12: preparación de microgránulos de ácido fenofibríco que comprenden aditivos esferizantes**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 1 basándose en las condiciones que se exponen en la Tabla 5, excepto por la adición de goma de carragenano (FMC Biopolymer), goma de guar (Haji dossa) o alginato de propilenglicol (ISP) como aditivo esferizante en la segunda mezcla por vía húmeda.

10

<Tabla 5>

(unidad: mg)					
	Ácido fenofibríco	Agente esferizante			Carbonato de magnesio
		Goma de carragenano	Goma de guar	Alginato de propilenglicol	
Ej. 10	135	35			135
Ej. 11	135		35		135
Ej. 12	135			35	135

**Ejemplo de Ensayo 3: comparación de las solubilidades de ácido fenofibríco según la cantidad de agente alcalinizante**

15

Se midieron las solubilidades en agua (µg/ml) de ácido fenofibríco empleando los microgránulos preparados en los Ejemplos 1 a 9 y los Ejemplos Comparativos 1 a 11 en cantidades equivalentes a 100 mg de ácido fenofibríco, de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo de Ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

<Tabla 6>

	Proporción en peso de agente alcalinizante/ácido fenofibríco	Solubilidad en agua
Ej. Comp. 1	0,07	478
Ej. Comp. 2	0,15	740
Ej. 1	0,22	1001
Ej. 2	0,59	1000
Ej. 3	1,00	1002
Ej. Comp. 3	1,48	1001
Ej. Comp. 4	0,07	465
Ej. Comp. 5	0,15	733
Ej. 4	0,22	1001
Ej. 5	0,59	1002

	Proporción en peso de agente alcalinizante/ácido fenofibríco	Solubilidad en agua
Ej. 6	1,00	1003
Ej. Comp. 6	1,48	1002
Ej. Comp. 7	0,07	452
Ej. Comp. 8	0,15	727
Ej. 7	0,22	1002
Ej. 8	0,59	1001
Ej. 9	1,00	1002
Ej. Comp. 9	1,48	1002
Ej. Comp. 10	0,00	164
Ej. Comp. 11	0,00	1000

5 Como se puede observar en la Tabla 6, la solubilidad del ácido fenofibríco aumenta a medida que aumenta la cantidad de agente alcalinizante. Cuando la proporción en peso de agente alcalinizante/ácido fenofibríco no es menos de 0,22, la solubilidad en agua del microgránulo excedió el nivel fijado como objetivo de la presente invención, es decir, 1000 ppm. Este resultado indica que los microgránulos de la presente invención tienen una solubilidad en agua de ácido fenofibríco equivalente al fenofibrato de colina, y podrían tener una tasa de absorción *in vivo* mejorada.

**Ejemplo de Ensayo 4: evaluación del grado de esferización**

10 Se midieron las relaciones de longitud del eje mayor y el eje menor (relaciones de aspecto) de los microgránulos preparados en los Ejemplos 1 a 12 y los Ejemplos Comparativos 1 a 9. Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 7 y la Figura 3.

<Tabla 7>

	Agente alcalinizante / Ácido fenofibríco (p/p)	Relación de aspecto
Ejemplo Comparativo 1	<b>0,07</b>	1,13
Ejemplo Comparativo 2	<b>0,15</b>	1,21
Ejemplo 1	<b>0,22</b>	1,29
Ejemplo 2	<b>0,59</b>	1,32
Ejemplo 3	<b>1,00</b>	1,45
Ejemplo Comparativo 3	<b>1,48</b>	1,69
Ejemplo Comparativo 4	<b>0,07</b>	1,11
Ejemplo Comparativo 5	<b>0,15</b>	1,13
Ejemplo 4	<b>0,22</b>	1,15
Ejemplo 5	<b>0,59</b>	1,18
Ejemplo 6	<b>1,00</b>	1,23
Ejemplo Comparativo 6	<b>1,48</b>	1,57
Ejemplo Comparativo 7	<b>0,07</b>	1,17
Ejemplo Comparativo 8	<b>0,15</b>	1,19
Ejemplo 7	<b>0,22</b>	1,25
Ejemplo 8	<b>0,59</b>	1,26
Ejemplo 9	<b>1,00</b>	1,32

	Agente alcalinizante / Ácido fenofibríco (p/p)	Relación de aspecto
Ejemplo Comparativo 9	<b>1,48</b>	1,56
Ejemplo 10	<b>1,00</b>	1,18
Ejemplo 11	<b>1,00</b>	1,19
Ejemplo 12	<b>1,00</b>	1,22

5 La relación de aspecto es un indicador para evaluar el grado de esferización. Una relación de aspecto cercana a 1 significa una forma casi esférica. Generalmente, cuando la forma del microgránulo es cercana a una esfera, una operación de revestimiento tal como un revestimiento de liberación retardada se lleva a cabo de forma reproducible, y la desviación de masa generada en la carga de la cápsula disminuye, dando como resultado de ese modo una mejora en la productividad (véase [Chopra R. *et al.*, Pharm. Dev. Technol. Enero de 2002; 7(1):59-68] y [Chopra R *et al.*, Eur. J. Pharm. Biopharm. Mayo de 2002; 53(3):327-33]). Por el contrario, una mala esferización deteriora la eficacia de revestimiento. En particular, cuando se lleva a cabo un revestimiento funcional tal como un revestimiento de liberación retardada, se produce una desviación del revestimiento, que hace difícil producir de forma reproducible la preparación. Una relación de aspecto que varía de 1,0 a 1,2 es más preferente, mientras que se debería reformar un microgránulo que tenga una relación de aspecto que exceda de 1,5.

15 Se puede observar a partir de los resultados que se muestran en la Tabla 7 y la Figura 3 que la relación de aspecto aumentó en proporción a la cantidad de agente alcalinizante. Particularmente, los microgránulos obtenidos en los Ejemplos Comparativos 3, 6 y 9 que comprenden el agente alcalinizante en una cantidad de 1,48 veces la del ácido fenofibríco mostraron relaciones de aspecto de 1,5 o más y, por lo tanto, fueron inapropiados para el revestimiento. Sin embargo, los microgránulos de los Ejemplos 10 a 12 que usaron un aditivo esferizante de polímero natural tal como goma de carragenano, goma de guar y alginato de propilenglicol mostraron grados de esferización mejorados.

Por lo tanto, se demostró que la cantidad más preferente de agente alcalinizante está en el intervalo de 0,22 a 1 partes en peso basado en 1 parte en peso de ácido fenofibríco.

20 **Ejemplo 13: preparación de microgránulos de ácido fenofibríco que comprenden agentes alcalinizantes**

Se repitió el procedimiento del Ejemplo 10 excepto en que se usó el agente alcalinizante (carbonato de magnesio) en una cantidad de 50 mg, para obtener un microgránulo.

<Tabla 8>

(unidad: mg)	
	Ejemplo 13
Ácido fenofibríco	135
Goma de carragenano	35
Carbonato de magnesio	50

25 **Ejemplos 14 a 16: preparación de microgránulos de ácido fenofibríco con revestimientos de liberación retardada**

30 El microgránulo obtenido en el Ejemplo 13, como núcleo, se revistió con un sustrato de revestimiento de liberación retardada, es decir, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP, Shinetsu), etilcelulosa (EC, Aqualon) o acetato de polivinilo (PVA, BASF), como se muestra en la siguiente Tabla 9. Con el fin de llevar a cabo un revestimiento conveniente, el sustrato de revestimiento de liberación retardada se disolvió en una mezcla de agua y etanol, y se añadieron a ello hidroxipropilmetil celulosa (HPMC, Shinetsu, Japón) y propilenglicol (PEG) como sustratos de revestimiento. El proceso de revestimiento se llevó a cabo usando un revestidor de lecho fluido convencional, para obtener microgránulos revestidos.

&lt;Tabla 9&gt;

(unidad: mg)			
	Ejemplo 14	Ejemplo 15	Ejemplo 16
Microgránulo núcleo (microgránulo del Ejemplo 13)	220	220	220
EC	32		
HPMCP		32	
PVA			32
HPMC	12	12	12
PEG	6	6	6
EtOH	350	350	350
Agua destilada	35	35	35

**Ejemplos Comparativos 12 y 13: preparación de comprimido de ácido fenofibríco**

5 Como se muestra en la siguiente Tabla 10, se mezclaron MCC (celulosa microcristalina, FMC Biopolymer), lactosa (DMV pharmaceutical) y/o estearato de magnesio como excipiente, y carbonato de magnesio como agente alcalinizante, y la mezcla resultante se formó en comprimidos para obtener comprimidos que comprendían ácido fenofibríco y un agente alcalinizante. Los comprimidos se revistieron usando un revestidor de comprimidos con una solución de revestimiento que tenía la misma composición que la que se usó en el Ejemplo 14 (pero que comprendía EC como sustrato de revestimiento de liberación retardada).

10

&lt;Tabla 10&gt;

(unidad: mg)		
	Ejemplo Comparativo 12	Ejemplo Comparativo 13
Ácido fenofibríco	105	105
Lactosa	100	235
MCC	135	
Carbonato de magnesio	50	50
Estearato de magnesio	2	2
EC	32	32
HPMC	12	12
PEG	6	6
EtOH	350	350
Agua destilada	35	35

**Ejemplo de Ensayo 5: ensayo de disolución - (1)**

15 Las tasas de disolución de los microgránulos o los comprimidos de ácido fenofibríco obtenidas en los Ejemplos 13 y 14, y los Ejemplos Comparativos 10, 12 y 13, se sometieron a ensayo usando el método II de aspás de USP (velocidad de rotación: 50 rpm). El ensayo de disolución se diseñó considerando el tiempo de retención en el estómago, es decir, de 1 a 2 horas. En primer lugar, los microgránulos o los comprimidos se sometieron a un ensayo de disolución en 700 ml de HCl 0,1 N durante 2 horas, y a continuación se añadieron a ello 300 ml de un tampón de ácido fosfórico de un modo tal que continuara el ensayo con un pH igual que el del jugo intestinal artificial (pH 6,8, USP) (véase disolución de "forma de dosificación de liberación retardada" en USP). Los resultados se muestran en la Tabla 11 y la Figura 4.

20

<Tabla 11>

Tiempo (min)	Ejemplo 14		Ejemplo 13		Ejemplo Comparativo 10		Ejemplo Comparativo 12		Ejemplo Comparativo 13	
	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	5,2	0,2	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	5,0	0,2	11,2	3,3	1,1	0,0	1,1	0,1	1,2	0,1
120	18,2	1,8	27,3	5,2	1,2	0,0	3,8	0,6	4,2	0,6
150	28,3	2,8	92,3	7,5	89,0	2,7	11,4	2,7	12,3	3,0
180	45,2	4,5	99,2	3,5	100,2	3,5	32,4	6,5	42,3	8,5
240	75,3	4,0	100,1	4,2	100,1	3,2	68,6	10,3	78,9	11,8
360	96,5	5,2	100,2	4,4	100,2	3,4	95,4	1,3	100,2	2,0
480	100,0	3,0	100,2	4,5	100,2	3,0	100,2	1,5	100,2	1,8

Se puede observar a partir de los resultados que se muestran en la Tabla 11 y la Figura 4 que el microgránulo obtenido en el Ejemplo Comparativo 10, que no tiene ni agente alcalinizante ni revestimiento de liberación retardada, exhibió una tasa de disolución muy baja a pH bajo, pero la tasa de disolución del mismo aumentó bruscamente a pH 6,8 debido a la solubilidad relativamente alta del ácido fenofibrico. Por lo tanto, se predice que solo una parte del fármaco eluido durante la estancia en el estómago a pH bajo se puede absorber debido a su baja solubilidad, mientras que la absorción del fármaco aumentaría bruscamente en el intestino delgado de pH alto debido a la alta solubilidad del fármaco en el mismo. Se observa un resultado similar con el microgránulo del Ejemplo 13 que comprende un agente alcalinizante, aunque la solubilidad del fármaco a pH bajo mejoró significativamente debido a la presencia del agente alcalinizante. Además, con el microgránulo obtenido en el Ejemplo 14, que comprende además el revestimiento de liberación retardada, el fármaco se liberó lentamente a una tasa constante, independientemente de la variación de pH. Se espera que tal patrón de liberación minimice la desviación de absorción en el tracto gastrointestinal *in vivo*.

15 **Ejemplo de Ensayo 6: ensayo de disolución - (2)**

Las tasas de disolución de los microgránulos o los comprimidos de ácido fenofibrico obtenidas en el Ejemplo 14 y el Ejemplo Comparativo 12 se sometieron a ensayo de acuerdo con el mismo procedimiento que en el Ejemplo de Ensayo 5, excepto por el cambio de la velocidad de rotación de las aspas. Los resultados se muestran en la Tabla 12 y las Figuras 5 y 6.

<Tabla 12>

Tiempo (min)	Ejemplo 14						Ejemplo Comparativo 12					
	50 rpm		100 rpm		150 rpm		50 rpm		100 rpm		150 rpm	
	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.	Prom.	D.E.
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
30	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
60	5,0	0,2	6,1	1,7	6,6	1,0	1,1	0,1	4,2	2,3	6,2	0,6
120	18,2	1,8	18,0	2,2	17,7	2,2	3,8	0,6	14,3	10,7	24,3	13,4
150	28,3	2,8	27,6	1,3	29,0	1,0	11,4	2,7	45,3	10,9	85,3	17,1
180	45,2	4,5	45,9	3,4	47,2	3,7	32,4	6,5	78,9	15,8	97,9	6,1
240	75,3	4,0	75,9	4,0	79,7	3,8	68,6	10,3	99,8	5,0	99,8	1,9
360	96,5	5,2	96,9	5,4	99,6	5,0	95,4	4,3	100,2	2,0	100,6	2,0
480	100,0	3,0	100,0	3,6	100,3	2,9	100,2	1,5	100,9	1,8	101,1	1,8

Como se puede observar a partir de los resultados que se muestran en la Tabla 12 y las Figuras 5 y 6, la tasa de disolución del microgránulo obtenido en el Ejemplo 14 apenas sufrió la influencia del cambio en la velocidad de rotación de las aspas, mientras que el comprimido obtenido en el Ejemplo Comparativo 12 se vio fuertemente afectado por la misma. En general, el grado de liberación de fármaco de acuerdo con el grado de movimiento de un órgano interno se puede predecir a partir de la variación en las tasas de disolución de acuerdo con la velocidad de rotación de las aspas. Por lo tanto, se espera que los comprimidos tales como los obtenidos en el Ejemplo Comparativo 12 exhiban una gran desviación en la tasa de disolución *in vivo*. Por el contrario, se predice que los microgránulos tales como los obtenidos en el Ejemplo 14 exhiben una pequeña desviación en la tasa de disolución *in vivo* y, por lo tanto, el microgránulo se considera como una formulación preferente.

10 **Ejemplo de Ensayo 7: evaluación farmacocinética**

Se llevó a cabo la evaluación farmacocinética de los microgránulos de ácido fenofibríco obtenidos en el Ejemplo Comparativo 10 y los Ejemplos 13 y 14 en sabuesos. Los microgránulos se administraron a tres grupos que tenían cuatro sabuesos cada uno, y se tomaron muestras de sangre de los mismos a intervalos de tiempo regulares para medir los perfiles farmacocinéticos (pK), y los resultados se muestran en la Tabla 13 y la Figura 7.

15

<Tabla 13>

	Ejemplo 14	Ejemplo 13	Ejemplo Comparativo 10
AUC 0-24 (ng.h/ml)	74366,9 ± 19893	641,04,1 ± 27882	42565,3 ± 18192
Cmax (ng/ml)	15642,4 ± 3894	13529,1 ± 6998	9067,4 ± 4453
AUC (D.E./Prom.)	27 %	43 %	43 %
Cmax (D.E./Prom.)	25 %	52 %	49 %

20

Como se muestra en la Tabla 13 y la Figura 7, el microgránulo de ácido fenofibríco obtenido en el Ejemplo 13 que comprende un agente alcalinizante exhibió una tasa de absorción mayor que la que se obtuvo en el Ejemplo Comparativo 10. Mientras tanto, el microgránulo obtenido en el Ejemplo 13 mostró perfiles pK dobles debido a la primera absorción en el estómago y la segunda absorción en intestino delgado. Por el contrario, el microgránulo obtenido en el Ejemplo 14, que tiene además un revestimiento de liberación retardada, exhibe una tasa de absorción equilibrada y alta. Además, a partir de los promedios de la desviación estándar (D.E.) con respecto al valor promedio de cada uno de AUC y Cmax, se entiende que el microgránulo del Ejemplo 14 con un revestimiento de liberación retardada tiene una desviación pequeña en la tasa de absorción con respecto a la pK de estómago e intestino delgado. Este resultado demuestra que el microgránulo de la presente invención sería muy útil para tratar hiperlipidemia e hipertrigliceridemia.

25

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las realizaciones específicas anteriores, se debería reconocer que los expertos en la materia pueden realizar diversas modificaciones y cambios en la invención que también entran dentro del alcance de la invención como se define en las reivindicaciones anexas.

30

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica oral que comprende ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, un agente alcalinizante y un aditivo esferizante,
- en la que la composición está en forma de un microgránulo;
- 5 en la que el agente alcalinizante se selecciona entre el grupo que consiste en carbonato de calcio, carbonato de magnesio, meglumina, y una mezcla de los mismos y
- se usa en una cantidad que varía de 0,22 a 1 partes en peso basado en 1 parte en peso de ácido fenofibrico;
- en la que el aditivo esferizante se selecciona entre el grupo que consiste en goma de carragenano, goma de guar, alginato de propilenglicol, y una mezcla de los mismos y se usa en una cantidad que varía de un 0,05 a un 0,5 % en peso basado en el peso total del microgránulo;
- 10 en la que el microgránulo tiene una relación de longitud del eje mayor y el eje menor que varía de 1,0 a 1,5; y
- en la que el microgránulo se reviste además con un sustrato de revestimiento de liberación retardada.
2. La composición de la reivindicación 1, en la que el sustrato de revestimiento de liberación retardada es un polímero insoluble en agua.
- 15 3. La composición de la reivindicación 2, en la que el sustrato de revestimiento de liberación retardada se selecciona entre el grupo que consiste en ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), etilcelulosa, copolímeros de poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo), acetato de celulosa, y una mezcla de los mismos.
4. La composición de la reivindicación 1, en la que el sustrato de revestimiento de liberación retardada se usa en una cantidad que varía de 0,05 a 0,5 partes en peso basado en 1 parte en peso de un microgránulo antes de revestir.
- 20 5. Un método para preparar la composición de la reivindicación 1, que comprende las etapas de:
- (i) realizar una primera mezcla por vía húmeda de ácido fenofibrico o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un agente alcalinizante;
- (ii) añadir un excipiente farmacéuticamente aceptable a la primera mezcla obtenida en la etapa (i), y realizar una segunda mezcla por vía húmeda de los mismos; y
- 25 (iii) granular la segunda mezcla obtenida en la etapa (ii) en una forma esférica usando un extrusor y un esferizador.
6. El método de la reivindicación 5, que, en la etapa (ii), comprende además añadir un aditivo esferizante a la primera mezcla.
- 30 7. El método de la reivindicación 5, que comprende además revestir el gránulo obtenido en la etapa (iii) con un sustrato de revestimiento de liberación retardada.

FIG. 1

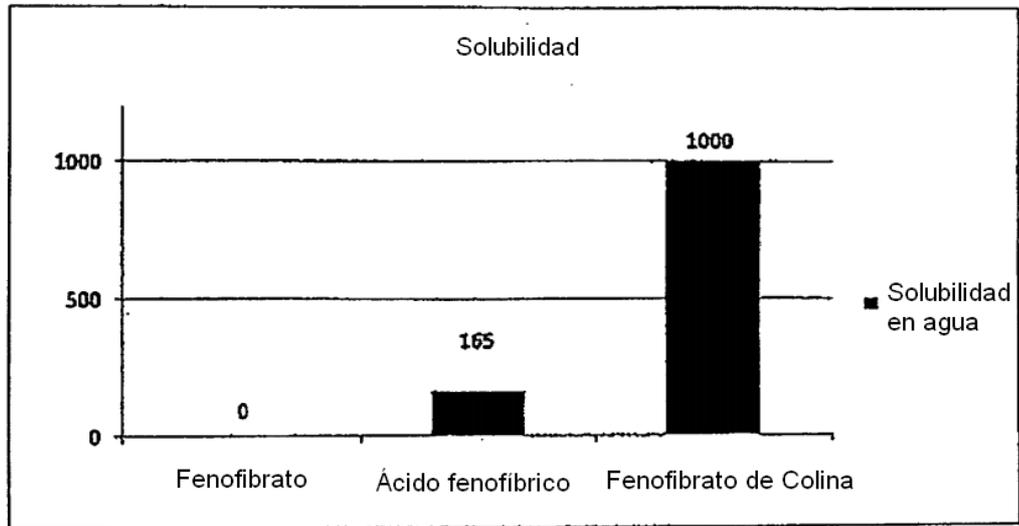


FIG. 2

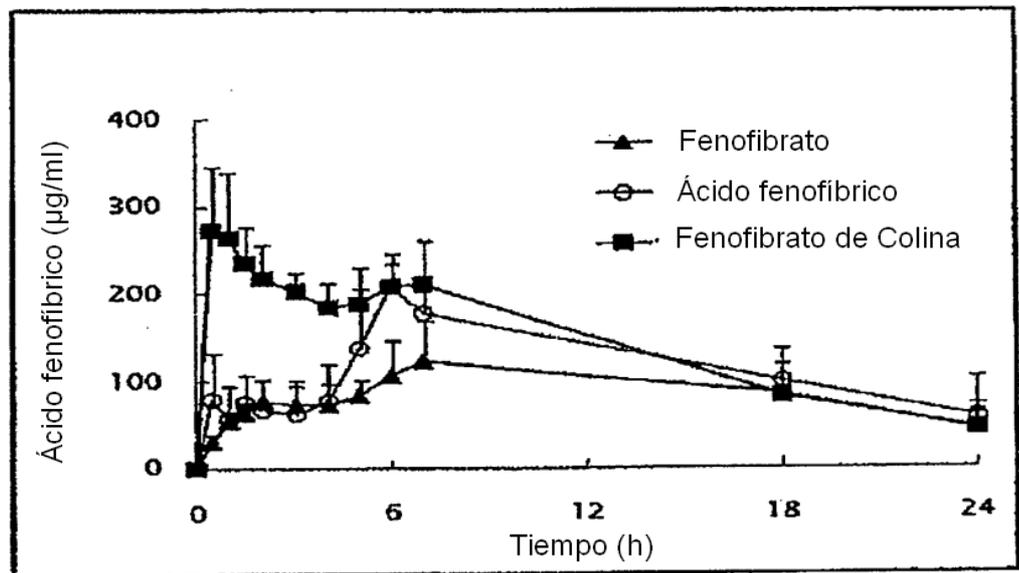


FIG. 3

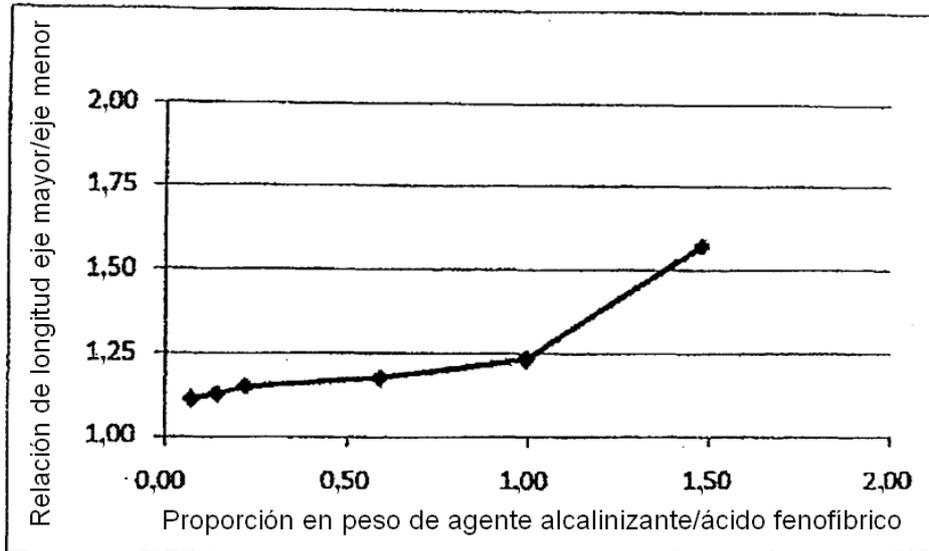


FIG. 4

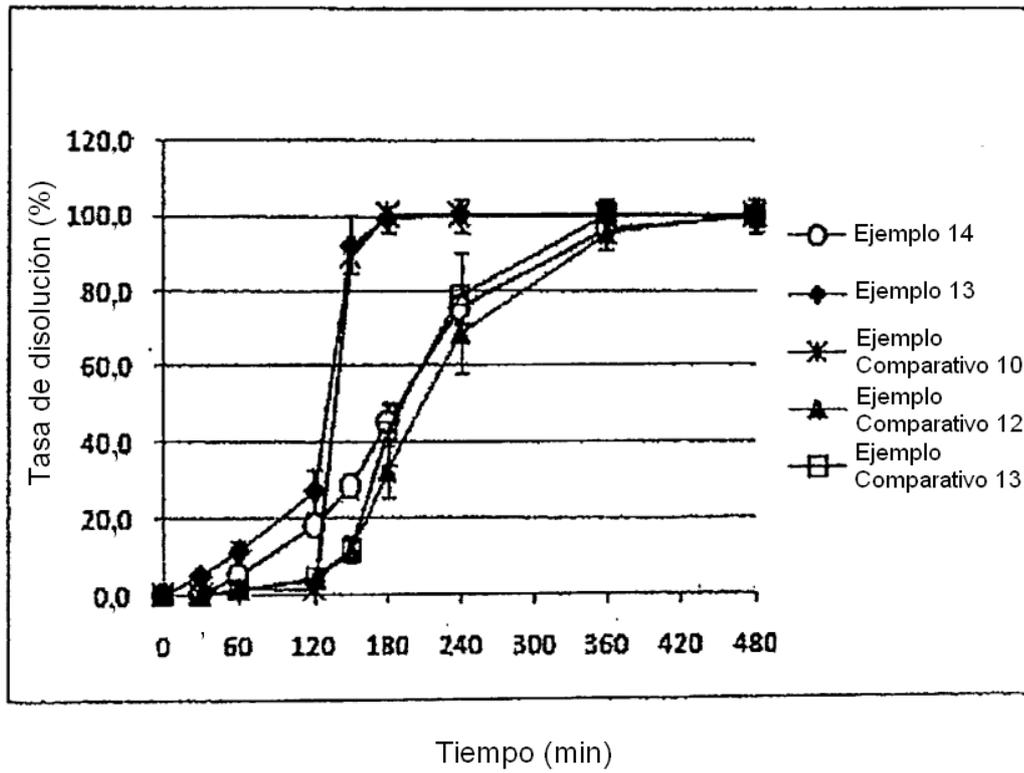


FIG. 5

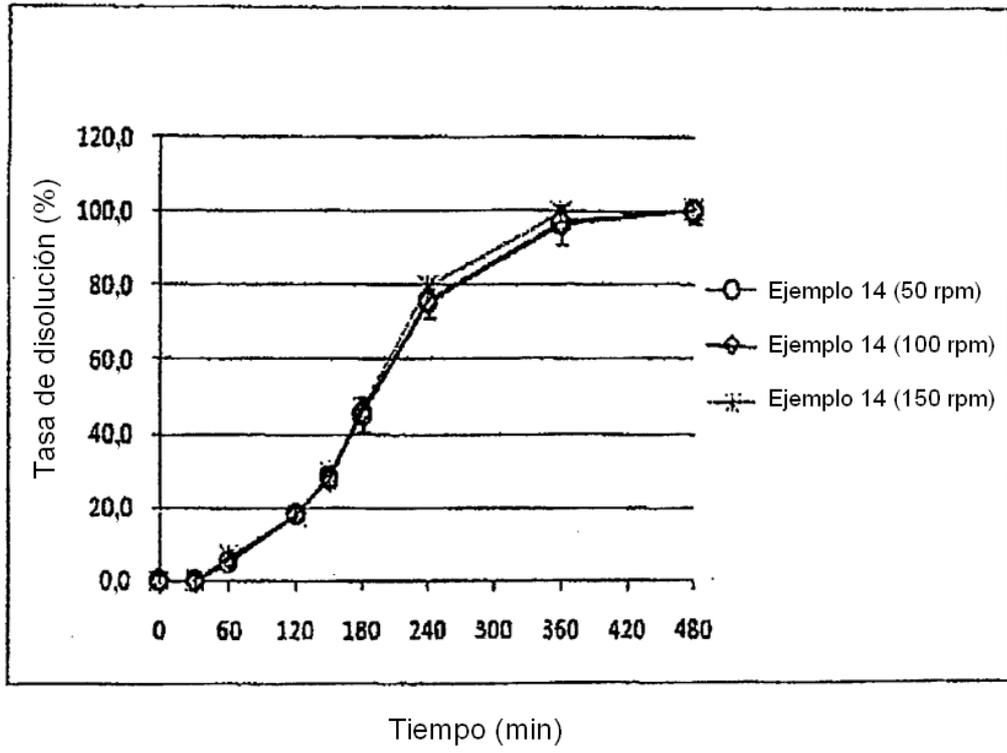


FIG. 6

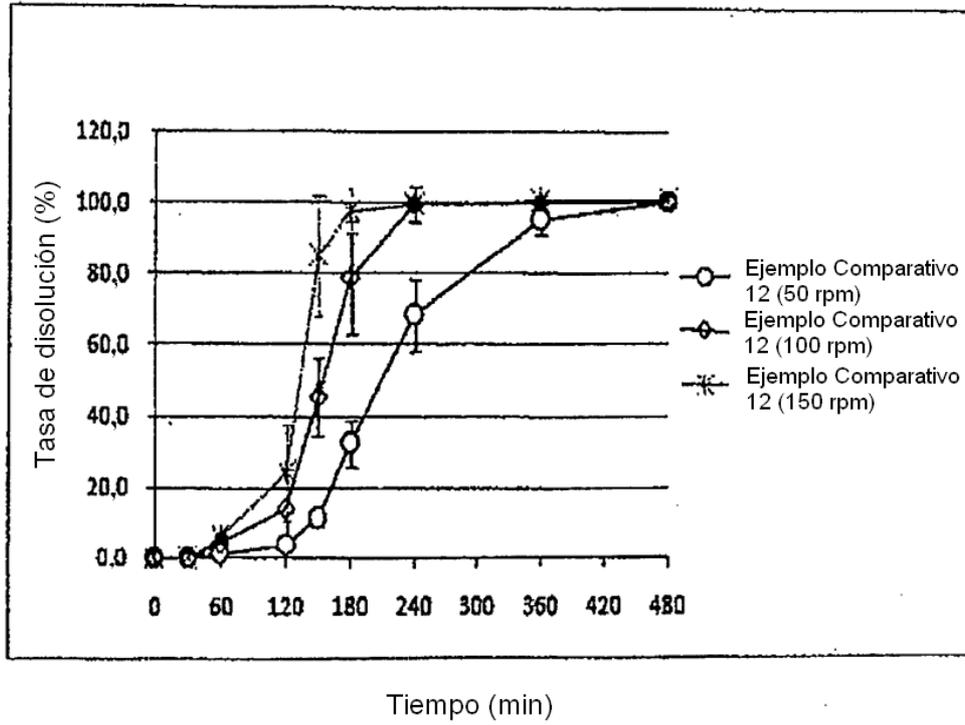


FIG. 7

