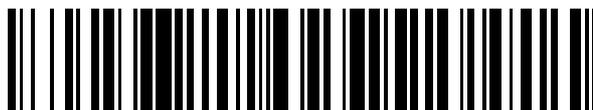


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 450**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/52 (2006.01)
A61K 9/32 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **16.02.2007 PCT/EP2007/051528**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **23.08.2007 WO07093642**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.02.2007 E 07712232 (3)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.08.2018 EP 1986616**

54 Título: **Formas farmacéuticas de multimicropartículas que resisten a la descarga inmediata del principio activo en presencia de alcohol**

30 Prioridad:

16.02.2006 FR 0650566

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

03.12.2018

73 Titular/es:

**FLAMEL IRELAND LIMITED (100.0%)
 Block 10-1, Blanchardstown Corporate Park,
 Ballycoolin
 Dublin 15 , IE**

72 Inventor/es:

**GUIMBERTEAU, FLORENCE y
 DARGELAS, FRÉDÉRIC**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 692 450 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 farmacéuticas de multimicropartículas que resisten a la descarga inmediata del principio activo en presencia de alcohol

5

Sector de la técnica

El campo de la presente invención es el de las formas farmacéuticas o dietéticas de liberación modificada de principios activos medicamentosos (PA) destinados a una administración por vía oral.

10

La presente invención se refiere a formas destinadas a la administración por vía oral, que contienen al menos un PA, y que son capaces de mantener una liberación modificada del PA en una solución alcohólica, es decir, no sujetas a una descarga de la dosis en presencia de alcohol. De preferencia la invención se refiere a formas farmacéuticas de liberación modificada cuyo perfil de liberación no se ve influido de manera significativa en solución alcohólica.

15

La presente invención se refiere más particularmente a las formas del tipo previsto en el párrafo precedente y que comprenden una pluralidad de micropartículas de depósitos.

20

La presente invención se refiere aún más particularmente a las formas farmacéuticas para las que se desaconseja la ingestión de alcohol durante la administración.

La invención también se refiere a un método de preparación de las formas farmacéuticas que se han definido anteriormente.

25

Estado de la técnica

El interés de las formas farmacéuticas de liberación modificada para la administración de un medicamento se conoce bien. En particular permiten asegurar mejor la cobertura de la necesidad terapéutica, ya que la concentración plasmática útil de PA se puede mantener durante más tiempo que en el caso de las formas de liberación instantánea. Además permiten evitar, o limitar, la importancia y el número de los picos de concentración plasmática excesiva en PA, lo que disminuye la toxicidad del medicamento y sus efectos secundarios. Además, estos sistemas permiten, por su periodo de acción acumulada, limitar el número de ingestas diarias, lo que disminuye la obligación para el paciente y mejora la observancia del tratamiento.

30

35

De ese modo se han buscado sistemas que permitan prolongar la acción del medicamento, y las referencias que se refieren a este objetivo son numerosas. En este sentido se consultará la obra de Buri, Puisieux, Doelker y Benoît: *Formes Pharmaceutiques Nouvelles*, Lavoisier 1985, p. 175-227.

40

Se han preparado formas de liberación modificadas (MR, para *Modified Release* en inglés), en particular para los PA de ventana terapéutica estrecha, es decir, en los que las dosis eficaces son aproximadas a aquéllas en las que pueden presentar efectos no deseados, en el fin de disminuir el pico plasmático ($C_{m\acute{a}x}$), siendo el objetivo mantener concentraciones plasmáticas durante un periodo de tiempo prolongado y que permanecen por debajo de los valores en los que se deben temer los efectos no deseados.

45

También se han desarrollado tales formas para permitir una impregnación del organismo con PA más estable y continua, sin que el sujeto tenga necesidad de multiplicar las dosificaciones. De ese modo existen formas que contienen, en una unidad de dosificación, la cantidad de PA necesario para 24 h de tratamiento, esta forma siendo por supuesto destinada a su administración una sola vez al día.

50

Entre las formas farmacéuticas de liberación modificada se pueden distinguir los sistemas en los que la liberación del PA está controlada por un revestimiento que rodea el PA, estos sistemas siendo también denominados sistemas de depósitos. En otro grupo, el de los sistemas matriciales, el PA, dispersado de forma profunda en una matriz, por ejemplo a base de polímero, se libera del comprimido por difusión y erosión.

55

Se han realizado numerosos trabajos para asegurar que la liberación del PA se controla de forma eficaz, con el fin de evitar la sobredosis masiva que resultaría de una liberación accidentalmente inmediata de la cantidad de PA prevista para una liberación prolongada. Este control es extremadamente importante en la práctica, ya que lo más a menudo son los productos activos de ventana terapéutica estrecha a los que se benefician de la técnica de liberación modificada. En este caso, esta liberación inmediata accidental (*dose dumping* en inglés, es decir, literalmente 'descarga de la dosis') podría tener efectos exactamente opuestos a aquellos que trataba de alcanzar la técnica realizada.

60

Una descarga de la dosis se puede producir por ejemplo en el caso de un comprimido monolítico matricial que el paciente podría masticar antes de deglutir, evitando una etapa de desintegración lenta en el estómago. Una forma ventajosa de evitar el riesgo relacionado con la masticación consiste en preparar una forma de micropartículas, cada micropartícula teniendo las propiedades de liberación modificada.

65

El recurso a formas de multi(micro)partículas limita el riesgo de liberación masiva, y permite disminuir la variabilidad inter- e intra-individual relacionada con el vaciamiento gástrico.

5 La solicitud PCT WO-A-96/11675 describe microcápsulas de liberación modificada para la administración por vía oral de principios activos medicamentosos y/o nutricionales (PA), cuyo tamaño es inferior o igual a 1000 µm. Estas microcápsulas están formadas por partículas revestidas por material de revestimiento constituido por una mezcla de un polímero filmógeno (etilcelulosa), un agente plastificante hidrófobo (aceite de ricino), un agente tensioactivo o lubricante (estearato de magnesio) y un polímero nitrogenado (polivinilpirrolidona: povidona, PVP). Estas microcápsulas también se caracterizan por su capacidad para permanecer durante largo tiempo (al menos 5 h) en el
10 intestino delgado y permitir, durante esta permanencia, la absorción del PA durante un periodo de tiempo superior al tiempo de tránsito natural en el intestino delgado.

15 La solicitud PCT WO-A-03/030878 describe una forma farmacéutica oral multimicrocapsular en la que la liberación del PA se rige por un doble mecanismo de desencadenamiento de la liberación: "tiempo de activación" y "pH de activación". Esta forma está constituida por microcápsulas (de 200 a 600 µm) que comprenden un núcleo que contiene el PA y revestida por un revestimiento (máximo un 40 % en peso), este último comprendiendo un polímero A hidrófilo portador de grupos funcionales ionizados a pH neutro (Eudragit® L) y un compuesto B hidrófobo (cera vegetal cuyo punto de fusión es igual a 40-90 °C), con B/A comprendida entre 0,2 y 1,5.

20 El revestimiento de las microcápsulas puede comprender, además de los componentes esenciales A y B, otros ingredientes clásicos, tales como en particular:

- colorantes;
- plastificantes como por ejemplo sebacato de dibutilo;
- 25 - compuestos hidrófilos como por ejemplo celulosa y sus derivados o polivinilpirrolidona y sus derivados;
- y sus mezclas.

30 Estos ejemplos ilustran los esfuerzos emprendidos para evitar un fallo de los diferentes sistemas de liberación modificada del (o de los) PA.

Sin embargo, a pesar de estos esfuerzos, recientemente se ha manifestado una liberación demasiado rápida de la masa del PA se puede producir durante la ingestión simultánea de la forma farmacéutica MR y alcohol.

35 Por lo tanto, en Estados Unidos en octubre de 2005, la Food and Drug Administration ha expresado la idea de acuerdo con la cual un estudio de la resistencia de las formas de MR para una descarga de la dosis (dose dumping) potencialmente inducida por alcohol merecería ser realizado para ciertos medicamentos. Hussain *et al.*, 2005 (URLs: www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1_01_08-AlcoholInduced.pdf; www.fda.gov/horms/dockets/ac/05/slides/2005-4187S2_02_Hussain_files/frame.htm) plantea el problema técnico de identificar nuevas formas farmacéuticas de liberación modificada, no sensibles al alcohol. Hussain propone una
40 forma farmacéutica de tipo gránulo matricial de ser que comprende un revestimiento (a base del compuesto « XXX » no divulgado), la resistencia al alcohol estando relacionada con el carácter « insoluble » de la matriz debido a su compresión y al revestimiento de tipo gelificante.

45 De hecho, estudios recientes han mostrado que la presencia de alcohol puede acelerar la liberación de un PA contenido en una forma farmacéutica de MR. Este efecto del alcohol se puede explicar, en primer análisis, por una alteración del sistema de liberación modificada o por una modificación de la solubilidad del PA en presencia de una cantidad significativa de alcohol. Esta situación es más probable que se cumpla - y se corre el riesgo de que las consecuencias sean aún más graves - que la cantidad de bebida alcohólica ingerida sea importante, que el grado de alcohol de la bebida alcohólica sea elevado y que el sujeto sea joven. De hecho en este último caso, el estómago
50 contendrá esencialmente la bebida ingerida mezclada con una baja cantidad de jugo gástrico.

Por lo tanto, en la práctica, la ingestión de alcohol de forma paralela a la administración de una forma farmacéutica de MR puede conducir a la liberación acelerada y potencialmente peligrosa del PA en el paciente. En función del tipo de PA, esta liberación acelerada del PA, de la mejor forma posible, hace que la forma farmacéutica de MR sea
55 totalmente ineficaz, y de la peor forma posible, compromete el pronóstico vital del paciente.

Esta aceleración nociva de la liberación puede conducir a una pérdida de actividad del medicamento: sucederá de ese modo por ejemplo con inhibidores de bombas de protones, cuya liberación demasiado precoz en el medio gástrico ácido conducirá a su degradación, y por lo tanto a la ineficacia del tratamiento.

60 Por el contrario, más peligroso es el caso de ciertos tranquilizantes, antidepresivos o los de los analgésicos opiáceos, en los que el pronóstico vital estará en juego debido a la gravedad de los efectos secundarios después de una sobredosis.

65 Un conjunto particular de medicamentos para los cuales una liberación masiva del PA podría ser particularmente perjudicial es el de los productos para los cuales existe una interacción farmacológica desfavorable con el alcohol,

una incompatibilidad, o un refuerzo de los efectos secundarios:

- 5 - por lo tanto los medicamentos del grupo de los analgésicos opiáceos, por ejemplo, tienen como efecto no deseado poder inducir una depresión respiratoria; esto se puede agravar por la ingesta simultánea de alcohol debido a rutas erróneas de neumatías de deglución provocadas clásicamente por el abuso de alcohol;
- también por ejemplo medicamentos muy usados como tranquilizantes y antidepresivos tienen efectos en el sistema nervioso central (pérdida de vigilancia, riesgos de somnolencia) que se acentúan por la ingesta simultánea de alcohol;
- 10 - incluso se pueden mencionar las interacciones del alcohol con los antihistamínicos (potenciación del efecto sedante, somnolencia y pérdida de atención, mareos), y
- los antiinflamatorios no esteroides o AINE (potenciación del riesgo de hemorragias digestivas).

En el caso de las formas monolíticas matriciales, la descarga accidental de la dosis comprende concentraciones de PA muy elevadas a nivel digestivo en el que se encuentra la forma, lo que puede lesionar en ese punto.

15 Hasta la fecha no se ha resuelto de forma satisfactoria el problema de la descarga de la dosis en presencia de alcohol, en particular en el caso de las formas de multimicropartículas. En particular existe una necesidad de una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada para la administración de PA por vía oral, capaz de mantener la liberación modificada del PA en una solución alcohólica, es decir, cuyo perfil de liberación del PA no se acelere a riesgo de comprometer el pronóstico vital de un paciente, y, de preferencia, cuyo perfil de liberación del PA no se ve afectado de manera significativa en solución alcohólica.

25 La solicitud de patente WO03/013525 describe una forma farmacéutica oral que comprende (i) un agonista de opioide, (ii) un antagonista de opioide en forma que se puede liberar y (iii) un antagonista de opioide en una forma atrapada cuando las formas farmacéuticas se administran intactas (por lo tanto no accesibles directamente). La solicitud de patente EP1557179 también describe formas farmacéuticas sólidas que comprenden un agonista de opioide y un antagonista de opioide. La solicitud de patente EP1044682 describe el método de fabricación de cápsulas a base de HPMC. La solicitud de patente WO2006/106344 describe cápsulas rellenas con un principio activo y agente modificador y resistencias al mal uso. Estas cápsulas pueden estar revestidas con un revestimiento entérico. La solicitud de patente WO2004/056337 describe una forma farmacéutica oral que comprende un núcleo de liberación controlada y una cápsula de gelatina de liberación inmediata de principio activo y que encapsula el núcleo de liberación controlada. La solicitud de patente WO2006/125819 describe medicamentos orales multimicroparticulares, que permiten la prevención del mal uso del principio activo y que comprenden micropartículas revestidas de liberación modificada de principio activo. La solicitud de patente WO2007/054378 también se refiere a formas farmacéuticas orales multimicroparticulares que permiten evitar el mal uso del principio activo que contiene.

Objetivo de la invención

40 Un objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un principio activo medicamentoso o dietético (PA), destinada a la administración por vía oral, que permite evitar o limitar una descarga de la dosis (*dose dumping* en inglés) inducida por el consumo de alcohol durante la administración de esta forma farmacéutica, lo que permite asegurar una seguridad terapéutica más elevada y una mayor eficacia.

45 Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA, destinada a la administración por vía oral, para la cual la liberación del PA no se ve afectada de forma significativa por la presencia de alcohol.

50 Las micropartículas de acuerdo con la invención están en forma de cápsulas.

Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA, destinada a la administración por vía oral, para la cual el perfil de liberación *in vitro* del PA en los medios de disolución usados clásicamente y exentos de etanol es similar al perfil obtenido en estos mismos medios a los que se ha añadido etanol.

55 Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA, destinada a la administración por vía oral, que presenta un perfil de liberación *in vitro* en presencia de etanol, perfil que no compromete el pronóstico vital de un paciente.

60 Otro objetivo esencial de la presente invención es proporcionar una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA, destinada a la administración por vía oral, perfeccionada con respecto a las que se describen en las solicitudes internacionales WO-A-96/11675 y WO-A-03/03878, en particular en términos del comportamiento en solución alcohólica.

65 Otro objetivo esencial de la presente invención es proponer un método de obtención de una forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA, destinada a la administración por vía oral y cuyo

perfil de liberación del PA *in vitro* no se ve afectado de manera significativa en solución alcohólica, o al menos en el que la liberación no se acelera a riesgo de comprometer el pronóstico vital del paciente.

Definiciones

- 5 En el sentido de la presente exposición de la invención:
- la abreviatura « PA » se refiere tanto a un solo principio activo como a una mezcla de varios principios activos. El PA puede estar en forma libre o en forma de sal, de éster, de hidrato, de solvato, de polimorfo, isómeros u otras formas farmacéuticamente aceptables;
 - el alcohol ingerido puede provenir de diferentes bebidas o bebidas alcohólicas tales como cerveza, vino, cócteles, debidas de alto contenido alcohólico o sus mezclas;
 - *in vitro*, el término « alcohol » al etanol y las expresiones « solución alcohólica » o « medio alcohólico » representan una solución acuosa de etanol;
 - el término « hipromelosa » representa hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC;
 - « micropartículas de depósitos » se refiere a micropartículas que comprenden PA y que están revestidas opcionalmente por al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del PA;
 - « micropartícula » se refiere indistintamente a micropartículas de depósitos y/o micropartículas que comprenden PA no necesariamente revestidas;
 - los perfiles de disolución *in vitro* se realizan de acuerdo con las indicaciones de la farmacopea europea (5ª edición, § 2.9.3) en las que se describen los medios de disolución usados clásicamente. Para simular el medio gástrico de un sujeto que ha absorbido una gran cantidad de alcohol, el medio de disolución se modifica mediante adición de etanol (c.s.p. un 20 % a un 40 % en volumen);
 - la abreviatura « MR » significa: de liberación modificada;
 - la expresión « liberación modificada » significa que la liberación del PA *in vitro* es tal que un 75 % del PA se libera en un tiempo superior a 0,75 h y, de preferencia, superior a 1 h, y más preferentemente superior a 1,5 h. Una forma farmacéutica de liberación modificada puede comprender, por ejemplo, una fase de liberación inmediata y una fase de liberación lenta. La ideación modificada puede ser en particular una liberación prolongada y/o retardada. Las formas farmacéuticas de liberación modificada se conocen bien en este campo; véase por ejemplo Remington: The science and practice of pharmacy, 19ª edición, Mack publishing Co. Pennsylvania, USA;
 - « liberación inmediata » significa que la liberación no es de tipo liberación modificada y designa la liberación mediante una forma de liberación inmediata de la parte más grande del PA en un tiempo relativamente breve, por ejemplo al menos un 75 % del PA se libera en 0,75 h, de preferencia en 30 min;
 - las formas farmacéuticas orales de multimicropartículas de acuerdo con la invención están formadas por numerosas micropartículas cuyo tamaño es inferior al milímetro. Los diámetros de las micropartículas a las que se hace referencia en la presente exposición son, salvo indicación al contrario, diámetros medios en volumen. Estas formas de multimicropartículas se pueden transformar en formas farmacéuticas orales monolíticas tales como cápsulas,;
 - la similitud entre dos perfiles de disolución se evalúa con la ayuda del factor de similitud f_2 tal como se define en el documento "Qualité des produits à libération modifiée" de la Agencia europea para la evaluación del medicamento, documento con la referencia CPMP/QWP/604/96 (Anexo 3). Un valor de f_2 comprendido entre 50 y 100 indique que los dos perfiles de disolución son similares;
 - por « descarga de la dosis » (*dose dumping*), se hace referencia a una liberación inmediata y no deseada de la dosis después de ingestión por vía oral.

Breve descripción

50 El mérito de los inventores es haber encontrado una formulación que permite suprimir o disminuir las modificaciones de los perfiles de liberación del PA observadas en solución alcohólica.

Los presentes inventores han elaborado formas farmacéuticas de MR que presentan una resistencia a una descarga de la dosis inducida por alcohol. Esta propiedad ventajosa se puede poner en evidencia en particular en condiciones que reproducen las características fisicoquímicas esperadas *in vivo*. El alcoholismo periódico o "*binge drinking*", forma de alcoholismo que se caracteriza por episodios de fuerte consumo, generalmente en fin de semana, alternando con largos periodos de asistencia o de moderación, se está convirtiendo en ciertos medios en una ácida social cada vez más extendida. Y en paralelo aumentado el riesgo que representa una liberación accidental de la dosis de PA contenida en una forma farmacéutica de MR en un sujeto que también habría ingerido una fuerte cantidad de alcohol.

60 Los inventores han realizado trabajos de estudio de la sensibilidad de diversas formas farmacéuticas de MR en presencia de alcohol. El enfoque que se ha seleccionado para medir la resistencia de las formas farmacéuticas de MR a una descarga de la dosis inducida por alcohol consiste en modificar los ensayos clásicos de disolución de las formas farmacéuticas de MR introduciendo etanol en el medio de disolución, por ejemplo a una concentración de un 20 % o de un 40 % (v/v). El orden de magnitud del volumen final es de 50 a 900 ml.

Para un cierto número de formas farmacéuticas de MR, se observa que la coadministración de dicha forma con bebidas alcohólicas podría conducir a una aceleración no deseada de la liberación del o de los PA. Para resolver este problema, la presente invención tiene como objeto una nueva forma farmacéutica de multimicropartículas de liberación modificada de al menos un PA medicamentoso, destinada a la administración por vía oral, caracterizada por que es capaz de mantener la liberación modificada del PA en una solución alcohólica, y de preferencia por que el perfil de liberación no se ve afectado de manera significativa en solución alcohólica.

De forma más precisa, la presente invención tiene como objeto una forma farmacéutica o dietética oral que comprende micropartículas de tipo depósito de liberación prolongada de al menos un principio activo (PA) y al menos un agente D que es un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvatarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica, el agente D estando en mezcla con las micropartículas de tipo depósito y representando de un 2 a un 30 % en p/p de la masa total de la mezcla dicha forma farmacéutica oral resistiendo a la descarga inmediata de la dosis de PA en presencia de alcohol dicha forma farmacéutica o dietética oral presentándose en forma de una cápsula, dicho agente D siendo elegido entre el grupo constituido por:

- carboxialquicelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio),
- (hidroxi)(alquil)celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
- carboxialquicelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa) y sus sales,
- polisacáridos,
- proteínas,
- y sus mezclas.

De preferencia, la forma farmacéutica oral de acuerdo con la invención, que comprende micropartículas de tipo depósito de liberación modificada de al menos un PA tanto en los medios de disolución acuosa como en las soluciones alcohólicas, se caracteriza por que el tiempo de liberación de un 50 % del PA en solución alcohólica:

- no disminuye más de 3 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
- de preferencia no disminuye más de 2 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
- de preferencia no disminuye más de 1,5 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
- de preferencia es similar al medido en medio acuoso, de acuerdo con el factor de similitud f_2 que se ha definido anteriormente;
- incluso el tiempo de liberación de un 50 % del PA en solución alcohólica es superior al tiempo de liberación de un 50 % del PA en medido en medio acuoso exento de alcohol.

Esta forma farmacéutica de acuerdo con la invención comprende micropartículas de tipo depósito y al menos un agente D, que es un compuesto farmacéuticamente aceptable y cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvatarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica. Las micropartículas de depósitos tienen, de preferencia, un diámetro medio inferior a 2000 μm , más preferentemente comprendido entre 50 y 800 μm , y más preferentemente incluso comprendido entre 100 y 600 μm . Además, las micropartículas de depósitos están formadas individualmente por un núcleo que comprende el PA y revestido con un revestimiento que comprende:

- al menos un polímero A insoluble en los líquidos del tracto digestivo;
- al menos un agente plastificante B;
- opcionalmente al menos un agente tensioactivo C.

Descripción de las figuras

Figura 1: Representación esquemática de la estructura de una micropartícula revestida.

Figura 2: Representación esquemática de la estructura de una micropartícula revestida.

Figura 3: Representación esquemática de la estructura de un microgránulo o de un gránulo que comprende micropartículas y el agente D como aglutinante.

Figura 4: Representación esquemática de un comprimido revestido que contiene micropartículas.

Figura 5: Representación esquemática de una cápsula revestida con un revestimiento a base de agente D, la cápsula conteniendo micropartículas.

Figura 6: Disolución de las cápsulas de aciclovir preparadas en el ejemplo 1.

Figura 7: Disolución de las cápsulas de metformina preparadas en el ejemplo 2.

Figura 8: Disolución de las cápsulas de aciclovir preparadas en el ejemplo 3.

Figura 9: Disolución de las cápsulas de metformina preparadas en el ejemplo 4.

Figura 10: Comportamiento del glicolato sódico de almidón (Primojel® / Avebe) en agua (Fig. 10A) y en una solución alcohólica (Fig. 10B) después de 15 min de contacto.

Figura 11: Comportamiento de la goma guar (Grindsted® Guar / Danisco) en agua (Fig. 11A) y en una solución

alcohólica (Fig. 11B) después de 15 min de contacto.

Figura 12: Comportamiento de de la hidroxipropilmetil celulosa (Methocel® E5 / Dow) en agua (Fig. 12A) y en una solución alcohólica (Fig. 12B) después de 30 min de contacto.

Figura 13: Disolución de las cápsulas de metformina preparadas en el ejemplo 6.

5

Descripción detallada de la invención

Se describe una forma farmacéutica o dietética oral que comprende micropartículas de tipo depósito y permite la liberación modificada del PA tanto en los medios de disolución acuosos como en soluciones alcohólicas. Esta forma de acuerdo con la presente descripción es de multimicropartículas, es decir, que comprende, entre otros, micropartículas de depósitos con un núcleo que comprende el PA revestido o bajo una película mediante un revestimiento. Este núcleo de PA, o micropartícula de PA, puede ser:

10

- PA bruto (puro) en forma pulverulenta, y/o
- 15 - un gránulo matricial de PA mezclado con otros ingredientes diferentes, y/o
- un gránulo soportado, tal como soporte neutro, por ejemplo de celulosa o de azúcar, revestido por al menos una capa que comprende PA.

15

En el caso de un granuloma matricial, la matriz que contiene el PA y opcionalmente otros excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes, tensioactivos, desintegrantes, cargas, agentes que controlan o modifican el pH (tampones).

20

En el caso de un gránulo soportado, el soporte neutro puede estar formado por sacarosa y/o dextrosa y/o lactosa, y/o mezcla de sacarosa/almidón. El soporte neutro también puede ser una microesfera de celulosa o cualquier otra partícula de excipiente farmacéuticamente aceptable. De forma ventajosa, del soporte neutro tiene un diámetro comprendido entre 1 y 800 μm y de preferencia comprendido entre 20 y 500 μm .

25

La capa activa puede comprender opcionalmente, además del (o los) PA, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como agentes aglutinantes, tensioactivos, desintegrantes, cargas, agentes que controlan o modifican el pH (tampones).

30

La forma de acuerdo con la presente descripción puede comprender micropartículas de PA distintas de las micropartículas de depósitos. Se podría tratar, por ejemplo, de micropartículas de liberación inmediata de PA. Estas últimas pueden ser por ejemplo micropartículas de PA no revestidas, del mismo tipo que las útiles en la preparación de las micropartículas de depósitos de acuerdo con la presente descripción como que comprenden uno o varios PA.

35

Además, el conjunto de las micropartículas (micropartículas de depósitos y/o micropartículas no revestidas) que constituyen la forma de acuerdo con la presente descripción puede estar constituido por diferentes poblaciones de micropartículas, estas poblaciones diferenciándose entre ellas al menos por la naturaleza del (o de los) PA contenidos en estas micropartículas y/o por la composición del revestimiento y/o el grosor del revestimiento.

40

De acuerdo con una primera forma de realización, al menos una parte de cada una de las micropartículas de liberación modificada de PA comprende una micropartícula de PA, revestida por al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del PA.

45

De preferencia, la micropartícula de PA es un gránulo que comprende el (los) PA y uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables.

De acuerdo con una segunda forma de realización, al menos una parte de cada una de las micropartículas de liberación modificada de PA comprende un soporte neutro, al menos una capa activa que comprende el (o los) PA y que revisten al soporte neutro, y al menos un revestimiento que permite la liberación modificada del PA.

50

Como ya se ha recordado esto anteriormente, las micropartículas de depósitos están formados individualmente por un núcleo que comprende el PA y revestido por un revestimiento. El revestimiento gobierna la liberación modificada del PA. Este comprende:

55

- al menos un polímero A insoluble en los líquidos del tracto digestivo;
- al menos un agente plastificante B;
- opcionalmente al menos un agente tensioactivo C.

60

El revestimiento de las micropartículas de depósitos contiene un polímero A insoluble en los líquidos del tracto digestivo a razón de un 70 % a un 95 %, de preferencia de un 75 % a un 95 %, e, incluso más preferentemente, de un 80 % a un 95 % de la masa del revestimiento excepto el agente D. El polímero A se selecciona, de preferencia, entre el grupo de los siguientes productos:

65

- derivados no hidrosolubles de la celulosa,

- derivados de (co)polímeros (met)acrílicos,
- y sus mezclas.

5 Más preferentemente, el polímero A se selecciona entre el grupo de los siguientes productos: etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilatos de tipo A y de tipo B (Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® RS PO, Eudragit® PL PO), ésteres de ácidos poli(met)acrílicos (Eudragit® NE 30D) y sus mezclas; siendo particularmente preferentes etilcelulosa y/o acetato de celulosa.

10 El agente plastificante B está presente en el revestimiento de las micropartículas de depósitos a razón de un 1 % a un 30 % en p/p, de preferencia, de un 2 % a un 25 % en p/p, e, incluso más preferentemente, de un 5 % a un 20 % en masa del revestimiento excepto el agente D. El agente plastificante B se selecciona en particular entre el grupo de los siguientes productos:

- 15 - glicerol y sus ésteres, de preferencia en el siguiente subgrupo: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerilo, triacetato de glicerilo, tributirato de glicerilo,
- ftalatos, de preferencia en el siguiente subgrupo: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferencia en el siguiente subgrupo: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethylilo, citrato de tributilo, citrato de triethylilo,
- 20 - sebacatos, de preferencia en el siguiente subgrupo: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- clorobutanol,
- 25 - polietilenglicoles,
- aceites vegetales,
- fumaratos, de preferencia fumarato de dietilo,
- malatos, de preferencia malato de dietilo,
- oxalatos, de preferencia oxalato de dietilo,
- 30 - succinatos; de preferencia succinato de dibutilo,
- butiratos,
- ésteres de alcohol cetílico,
- malonatos, de preferencia malonato de dietilo,
- aceite de ricino (siendo éste particularmente preferente),
- 35 - y sus mezclas.

40 El agente tensioactivo C está presente en el revestimiento de las micropartículas de depósitos a razón de un 0 a un 30 % en p/p, de preferencia de un 0 a un 20 % en p/p, e, incluso más preferentemente, de un 5 a un 15 % de la masa del revestimiento excepto el agente D. El agente tensioactivo C se selecciona de preferencia entre el grupo de los siguientes productos:

- sales alcalinas o alcalinotérreas de ácidos grasos, dodecil sulfato sódico y docusato de sodio siendo preferentes,
- aceites polioxietilenados, de preferencia aceite de ricino hidrogenado polioxietilenado,
- 45 - copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,
- ésteres de sorbitán polioxietilenados,
- derivados de aceite de ricino polioxietilenados,
- estearatos, de preferencia de calcio, de magnesio, de aluminio o de cinc,
- polisorbatos,
- fumaratos de estearilo, de preferencia de sodio,
- 50 - behenato de glicerol,
- cloruro de benzalconio
- bromuro de acetiltrimetil amonio,
- y sus mezclas.

55 El revestimiento de una sola caja o de múltiples capas puede comprender otros diversos adyuvantes adicionales usados clásicamente en el campo del revestimiento. Se puede tratar, por ejemplo, de pigmentos, colorantes, cargas, agentes antiespumantes, etc.

60 Siguiendo una modalidad particular de realización de la presente descripción, el revestimiento que gobierna la liberación modificada del PA por las micropartículas de depósitos está formado por una sola capa o una sola película de revestimiento. Esto simplifica su preparación y limita la tasa de revestimiento.

65 De forma ventajosa, el revestimiento presenta una resistencia mecánica suficiente para evitar su ruptura y/o su explosión en el organismo y esto con el fin de la liberación del PA. Esta capacidad del revestimiento para conservar su integridad física incluso después de la inducción completa del PA se observa en particular para los soles de revestimiento comprendidos entre 2 µm y 100 µm, es decir, tasas de revestimiento (masa de revestimiento excepto

el agente D con respecto a la masa total de la micropartícula) comprendidas entre un 3 y un 85 %.

Es importante indicar que la funcionalidad de la resistencia al alcohol no se adquiere en detrimento de las otras especificaciones exigidas para una forma farmacéutica de liberación modificada. En particular, la forma farmacéutica de acuerdo con la presente descripción se puede adaptar a un gran número de PA que presentan solubilidades en agua muy variadas, comprendidas por ejemplo entre varias centésimas de miligramos por litro y varias centenas de gramos por litro.

Además, la forma farmacéutica de acuerdo con la presente descripción permite ajustar la liberación del PA durante períodos de tiempo muy variados, comprendidos por ejemplo entre 1 h y 30 h, de preferencia comprendidos entre 2 h y 16 h. Dentro del alcance del experto en la materia está ajustar el tiempo de liberación haciendo variar en particular la composición y/o el grosor del revestimiento, y/o el tamaño medio de las micropartículas.

El agente D es un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica. Se puede tratar:

- de un compuesto de velocidad de solubilización más elevada en agua que en solución alcohólica;
- de un compuesto soluble en agua e insoluble en solución alcohólica; o
- de un compuesto, insoluble en agua o en solución alcohólica, que se hincha más, o más rápido, en agua que en solución alcohólica.

De preferencia, el agente D se elige entre el grupo de los siguientes productos:

- carboxialquilcelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio),
- óxidos de polialquilenos (por ejemplo, óxido de polietileno u óxido de polipropileno),
- (hidroxi)(alquil)celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa [o HPMC]),
- carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa) y sus sales,
- celulosas (en polvo o microcristalina),
- polacrilina de potasio,
- polisacáridos, por ejemplo:
 - almidones nativos (por ejemplo, de maíz, trigo patata) o modificados (por ejemplo, con glicolato de sodio),
 - alginatos y sus sales, tal como alginato de sodio,
 - gomas guar,
 - carragenanos,
 - pululanos,
 - pectinas,
 - quitosanos y sus derivados,
 - y sus mezclas,
- proteínas, por ejemplo:
 - gelatina,
 - albúminas,
 - caseína,
 - lactoglobulinas,
 - y sus mezclas,
- arcillas tales como bentonita, laponita,
- y sus mezclas.

De manera incluso más preferente, el agente D se elige entre el grupo de los siguientes productos:

- hidroxialquilcelulosas (por ej., hidroxipropilcelulosa, hipromelosa [o HPMC]),
- gomas guar,
- carragenanos,
- pululanos,
- y sus mezclas.

El agente D se puede incorporar de diferentes formas, opcionalmente combinadas entre ellas, en la forma farmacéutica de acuerdo con la presente descripción. Puede ser:

- uno de los componentes del núcleo de PA (o micropartícula no revestida de PA), es decir:
 - en el soporte neutro de las micropartículas y/o
 - en la capa que contiene el PA, depositada sobre el soporte neutro de las micropartículas y/o

- en el gránulo que contiene el PA; y/o
 - uno de los componentes del revestimiento de las micropartículas; y/o
 - en mezcla con las micropartículas; y/o
- 5 - uno de los componentes exteriores de una forma monolítica (por ejemplo, componente de una cápsula, revestimiento de un comprimido o de una cápsula).

10 Siguiendo un primer modo de realización de la presente descripción, el agente D está presente en el núcleo de PA, o micropartícula no revestida de PA. De preferencia, el agente D está presente en el núcleo de las micropartículas a razón de un 5 a un 70 %, de preferencia de un 15 % a un 60 % de la masa total del núcleo de PA.

15 Siguiendo un segundo modo de realización de la presente descripción, el agente D está comprendido en el revestimiento de las micropartículas. En este caso, el agente D puede constituir por sí mismo una capa de revestimiento interno o externo al revestimiento que controla la difusión. También se puede mezclar con los componentes A, B y opcionalmente C del revestimiento que gobierna la liberación modificada del PA. De preferencia, el agente D está presente en el revestimiento a razón de un 3 a un 30 %, de preferencia de un 10 % a un 20 %, de la masa total del revestimiento. De preferencia, se eligen los siguientes componentes: el polímero A es etilcelulosa, el agente plastificante B es aceite de ricino, el agente tensioactivo es polisorbato, y el agente D se elige entre goma guar, hipromelosa [o HPMC], carboximetilcelulosa de sodio, pululano, glicolato de almidón, y sus mezclas.

20

25 Siguiendo un tercer modo de realización, el agente D está incluido en la fase de aglutinación de gránulos o de microgránulos o incluso de comprimidos incluyen las micropartículas. Los gránulos, microgránulos o comprimidos se obtienen mediante las técnicas conocidas por el experto en la materia, tales como por ejemplo granulación, extrusión o compresión. El agente D está presente en mezcla con las micropartículas, a razón de un 2 a un 30 % en p/p, de preferencia de un 5 % a un 25 % en p/p, e incluso más preferentemente de un 5 % a un 20 % en p/p, de la masa total de la mezcla.

30 Siguiendo un cuarto modo de realización, el agente D es uno de los componentes del material que constituye la cápsula que contiene las micropartículas. Por ejemplo, la cápsula se presenta en forma de una cápsula a base de un agente D, de preferencia a base de pululano, hipromelosa [o HPMC] o sus mezclas.

35 Siguiendo un quinto modo de realización, el agente D está comprendido en un revestimiento depositado sobre la cápsula que contienen las micropartículas o sobre el comprimido que contiene las micropartículas. Por ejemplo, la cápsula es a base de gelatina, y el revestimiento contiene carboximetilcelulosa de sodio como agente D, de preferencia a razón de un 25 % en p/p de carboximetilcelulosa de sodio con respecto a la masa de las cápsulas vacías.

40 En el caso del cuarto y quinto modos, se podrá depositar sobre la cápsula o el comprimido una capa de acabado.

Cuando se trata del agente D, los cinco modos de realización se pueden combinar entre ellos; además es posible incorporar diferentes agentes D para cada uno de los modos de realización.

45 De preferencia la forma de acuerdo con la presente descripción está constituida por uno o varias unidades galénicas similares (por ejemplo, comprimido, cápsula o bolsita) que contiene cada una de las micropartículas.

La forma de acuerdo con la presente descripción también se puede presentar en forma de una suspensión oral multidosis, reconstituída a partir de polvo y agua antes de su administración.

50 La forma de acuerdo con la presente descripción también se puede presentar en forma de una cápsula que encierra un comprimido, esté comprimido conteniendo micropartículas de depósitos de PA; el comprimido puede contener uno o varios agentes D, y la cápsula se puede revestir con uno o varios agentes D.

55 De forma ventajosa, la forma que contienen las micropartículas de liberación modificada de PA también comprende excipientes farmacéuticamente aceptables, clásicos, y útiles por ejemplo para presentar las micropartículas en forma de comprimido. Estos excipientes pueden ser en particular:

- agentes de compresión, tales como celulosa microcristalina o manitol,
 - colorantes,
 - agentes disgregantes,
 - 60 - agentes de flujo tales como tal como, sílice coloidal,
 - lubricantes tales como por ejemplo behenato de glicerol, estearatos,
 - aromas,
 - conservantes,
 - y sus mezclas.
- 65

La forma farmacéutica final, en forma de comprimido o de cápsula, se puede revestir de acuerdo con las técnicas

fórmulas conocidas por el experto en la materia para mejorar su presentación: color, aspecto, enmascaramiento del sabor, etc.

5 Las nuevas formas farmacéuticas a base de PA de acuerdo con la presente descripción son originales en su estructura, su presentación y su composición y se pueden administrar por vía oral, en particular en una dosis diaria única.

10 Puede ser interesante mezcla en una misma cápsula, un mismo comprimido o un mismo polvo para suspensión bebible, al menos dos tipos de micropartículas con cinéticas de liberación del PA diferentes, por ejemplo de liberación inmediata y de liberación modificada. También puede ser interesante mezclar dos (o varios) tipos de micropartículas, que contienen cada uno un PA diferente, liberado de acuerdo con un perfil de liberación que les sea adecuado.

15 Por lo tanto, la presente descripción tiene como objeto en particular una forma farmacéutica de multimicropartículas, caracterizada por que contiene una pluralidad de poblaciones de micropartículas, dichas poblaciones diferenciándose entre ellas al menos por la naturaleza del PA contenido y/o por la composición del revestimiento y/o por el grosor del revestimiento y/o por la localización del agente D.

20 La presente descripción también tiene como objeto una forma farmacéutica de multimicropartículas, que comprende al menos dos tipos de micropartículas con cinéticas de liberación del PA diferentes, por ejemplo, de liberación inmediata y de liberación modificada o incluso de liberación modificada de acuerdo con cinéticas de liberación diferentes.

25 La presente descripción también tiene como objeto una forma farmacéutica de multimicropartículas, que comprende además una mezcla de varios PA, cada uno de entre ellos estando contenidos micropartículas que presentan cinéticas de liberación idénticas o diferentes.

30 Sin querer ser limitante, sin embargo se debe subrayar que la forma fama y tan de acuerdo con la presente descripción es particularmente interesante porque se puede presentar en forma de dosis única oral diaria que comprende de 100 (cien) as 500.000 micropartículas de depósitos que contienen PA.

35 Además la presente descripción tiene como objeto el uso de las micropartículas tal como se han definido anteriormente para la preparación de formas orales de multimicropartículas, farmacéuticas o dietéticas, de preferencia en forma de comprimidos, de polvo para suspensión bebible o de cápsulas.

Por último, la presente descripción también tiene como objeto un tratamiento terapéutico mejorado, que consiste esencialmente en administrar una forma farmacéutica más segura con respecto al riesgo de descarga de la dosis (*dose dumping*) en presencia de alcohol.

40 De acuerdo con otro de sus aspectos, la presente descripción también se refiere a las micropartículas *per se* tal como se han definido anteriormente.

45 La presente descripción también tiene como objeto los métodos para la obtención de las formas farmacéuticas de acuerdo con la presente descripción tal como se han definido anteriormente, dichos métodos descomponiendo se en varias etapas que consisten esencialmente en:

a) preparar núcleos (micropartículas no revestidas) de PA mediante:

- 50 - extrusión/esferonización de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D o excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
- granulación en estado húmedo de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D o excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
- compactación de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D o excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
- 55 - pulverización PA, opcionalmente con uno o varios agente(s) D o excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o, en dispersión o en solución en un disolvente acuoso u orgánico sobre un soporte neutro o de las partículas de agente D, y/o;
- tamizado de polvo o cristales de PA;

60 b) preparar micropartículas de depósitos de PA mediante:

- pulverización en lecho de aire fluidizado de una solución o dispersión que contiene uno o varios compuestos A, B y opcionalmente uno o varios compuestos C y/o D sobre las micropartículas de PA; las micropartículas de PA se pueden haber revestido previamente con uno o varios agentes D; las micropartículas de PA revestidas se pueden revestir opcionalmente con uno o varios agentes D;

65

c) preparar la forma final del medicamento mediante:

- granulación y/o extrusión/esferonización de micropartículas de depósito de PA con un agente D para su puesta en cápsula o bolsita; o
- 5 - mezclada de micropartículas de depósito de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D y excipientes farmacéuticamente aceptables para obtención de un comprimido; este comprimido se puede revestir opcionalmente en turbina de revestimiento mediante una o varias capas que contienen el agente D y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; o
- 10 - puesta en cápsula de las micropartículas de depósitos de PA; las cápsulas se pueden revestir opcionalmente en turbina o lecho de aire fluidizado mediante uno o varios agente(s) D y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; o
- puesta en bolsita de las micropartículas de depósitos de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; o
- 15 - poner en cápsula comprimidos que contienen micropartículas de depósitos de PA, el comprimido que contiene uno o varios agentes D y las cápsulas pudiéndose revestidas por uno o varios agentes D.

Se trata de metodologías generales interesantes, que permiten producir las formas de la presente descripción de una manera sencilla y económica.

20 La presente descripción se puede realizar independientemente de la solubilidad del PA en agua. Se definen cuatro clases de PA en función de su solubilidad, de acuerdo con el *Sistema de Clasificación Biofarmacéutica* de la U.S. Food and Drug Administration (Amidon G.L. *et al.* "A theoretical basis for a biopharmaceutics drug classification: the correlation of in vivo drug product dissolution and in vivo bioavailability", *Pharmaceutical Research*, 1995, vol. 12: 413-420). Los PA que pertenecen estas diferentes clases se pueden usar de acuerdo con la presente descripción.

25 El PA contenido en las micropartículas revestidas de acuerdo con la presente descripción se elige de forma ventajosa entre al menos una de las familias de las siguientes sustancias activas: agentes de tratamiento del abuso de alcohol, agentes de tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, anestésicos, agentes de tratamiento de acromegalia, analgésicos, antiasmáticos, agentes de tratamiento de las alergias, agentes anticancerosos, agentes antiinflamatorios, anticoagulantes y antitrombóticos, agentes anticonvulsivos, agentes antiépilépticos, agentes antidiabéticos, antieméticos, agentes antiglaucoma, antihistamínicos, agentes antiinfecciosos, agentes antiparkinsonianos, agentes anticolinérgicos, agentes antitusivos, inhibidores de la anhidrasa carbónica, agentes cardiovasculares: hipolipemiantes, agentes antiarrítmicos, vasodilatadores, antianginosos, antihipertensores, vasoprotectores e inhibidores de la colinesterasa, agentes de tratamiento de los trastornos del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, anticonceptivos, promotores de la fecundidad, inductores e inhibidores del trabajo uterino, agentes de tratamiento de la mucoviscidosis, agonistas de los receptores de la dopamina, agentes de tratamiento de la endometriosis, agentes de tratamiento de las disfunciones eréctiles, agentes de tratamiento de la fertilidad, agentes de tratamientos de trastornos gastrointestinales, agentes inmunomoduladores e inmunosupresores, agentes de tratamiento de los trastornos de la memoria, agentes antimigraña, agentes miorelajantes, análogos de nucleósidos, agentes de tratamiento de la osteoporosis, agentes parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos: sedantes, hipnóticos, tranquilizantes, neurolépticos, ansiolíticos, psicostimulantes y antidepressivos, agente de tratamiento dermatológicos, esteroides y hormonas, anfetaminas, los agentes anorexígenos, agentes antidolor no analgésicos, antiépilépticos, barbitúricos, benzodiazepinas, agentes hipnóticos, laxantes, agentes psicotrópicos.

45 Agentes de tratamiento del abuso de alcohol son por ejemplo: clorazepato, clordiazepóxido, diazepam, disulfiram, hidroxizina, naltrexona, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

50 Agentes anestésicos son por ejemplo: lidocaína, midazolam, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

55 Agentes antiasmáticos son por ejemplo: ablukast, azelastina, bunaprolast, cinalukast, cromitrilo, cromolina, enofelast, isambxol, ketotifeno, levcromekalina, lodoxamida, montelukast, ontazolast, oxarbazol, oxatomida, piriprost potásico, piroloato, pobilukast, edamina, pranlukast, quazolast, repirinast, ritolukast, sulukast, tetrazolastmeglumina, tiaramida, tibenelast, tomelukast, tranilast, verlukast, verofilina, zarirlukast, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

60 Agentes anticancerosos son por ejemplo: adriamicina, aldesleuquina, alopurinol, altretamina, amifostina, anastrozol, asparaginasa, betametasona, bexaroteno, bicalutamida, bleomicina, busulfán, capecitabina, carboplatino, carmustina, clorambucilo, cisplatino, cladribina, estrógeno conjugado, cortisona, ciclofosfamida, citarabina, dacarbazina, daunorrubicina, dactinomicina, denileuquina, dexametasona, discodermolida, docetaxel, doxorubicina, éloposidem, epirubicina, epoetina, eptononas, estramustina, estrógeno esterificado, etiniloestradiol, etopósido, exemestano, flavopirdol, fluconazol, fludarabina, fluorouracilo, flutamida, floxuridina, gemcitabina, hexametilmelamina, hidrocortisona, hidroxiurea, ifosfamida, lempósido, letrozol, leuprolida, levamisol, levotyroxina, lomustina, mecloretamina, melfalán, mercaptopurina, megestrol, metotrexato, metilprednisolona, metiltestosterona, mitramicina, mitomicina, mitotano, mitoxantrona, mitozolomida, mutamicina, nilutamida, pamidronato, pentostatina,

plicamicina, porfímero, prednisolona, procarbazona, semustina, estreptozocina, tamoxifeno, temozolamida, tenipósido, testolactona, tioguanina, tomudex, toemifeno, tretinoína, semustina, estreptozolocina, verteprofina, vinblastina, vincristina, vindesina, vinorelbina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

5 Agentes anticoagulantes y antitrombóticos son por ejemplo: warfarina, danaparóida, alprostadil, anagralida, argatrobán, ataprost, betaprost, camonagrel, cilostazol, clinprost, clopidogrel, cloricromeno, dermatán, desirudina, domitrobán, drotaverina, epoprostenol, fradafibán, gabexato, iloprost, isbogrel, lamifibán, lefradafibán, lepirudina, levosimendán, lexipafant, melagatrán, nafagrel, nafamostat, nifedipina, orbifibán, ozagrel, pamidrogrel, quinobendán, sarpogralato, satigrel, simendán, ticlopidina, vapirost, tirofiban, ximelofibán, Y20811, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

10 Agentes anticonvulsivos son por ejemplo: carbamazepina, clonazepam, clorazepina, diazepam, divalproex, etosuximida, etotión, felbamato, fosfenitoína, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, lorazepam, mefenitoína, mefobarbital, metarbital, metsuximidla, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, tiagabina, topiramato, ácido valproico, vigabatrina, zonisamida, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

20 Agentes antidiabéticos son por ejemplo: acarbosa, acetohexamida, carbutamida, clorpropamida, epalrestat, glibornurida, gliclazida, glipeprida, glipizida, gliquidona, glisoxepida, gliburida, glihexamida, metformina, miglitol, nateglinida, orlistat, fenbutamida, pioglitazona, repaglinida, rosiglitazona, tolazamida, tolbutamida, tolclamida, tolrestat, troglitazona, voglibosa, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

25 Agentes antiéméticos son por ejemplo: alprazolam, benzquinamida, benzotropina, betahistina, clorpromazina, dexametasona, difenidol, dimenhidrinato, difenhidramina, dolasetron, domperidona, dronabinol, droperidol, granisetrón, haloperidol, lorazepam, meclizina, metilprednisolona, metoclopramida, ondansetrón, perfenazina, proclorperazina, prometazina, escopolamina, tributina, trietilperazina, triflupromazina, trimetobenzamida, tropisetron, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

30 Agentes antiglaucoma son por ejemplo: alprenoxima, dapiprazol, dipivefrina, latanoprost, naboctato, pimabina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

35 Agentes antihistamínicos o beta agonistas son por ejemplo: acepromazina, acrivastina, activastina, albuterol, alimemazina, antazolina, azelastina, bitolterol, amlexanox, bencidamina, bromfeniramina, cetirizina, clorfeniramina, cimetidina, cinarizina, clemastina, clofedanol, cicloheptazina, ciproheptadina, difenclozaxina, difenhidramina, dotarizina, efedrina, epinastina, epinefrina, etilnorepinefrina, fempentadiol, fempoterol, fexofenadina, flurbiprofeno, hidroxizina, isoetarina, isoproterenol, ketorolaco, levocetirizina, levomepromazina, loratidina, mequitazina, metaproterenol, niaprazina, oxatomida, oxomemazina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, prometazina, pseudoefedrina, pirilamina, ranitidina, salmeterol, terbutalina, terfenadina, tranilast, derivados de la xantina; y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

40 Agentes antiinfecciosos, en particular los antibióticos, los antifúngicos, los antivirales, son por ejemplo: abacavir, aciclovir, albendazol, amantadina, anfotericina, amikacina, ácido aminosalicílico, amoxicilina, ampicilina, amprenavir, atovaquina, azitromicina, aztreonam, cefaclor, cefadroxil, cefazolina, cefdinir, cefixima, cefpodoxima proxetilo, cefprozilo, ceftibuteno, cefalexina, cloroquina, cidofovir, cilastatina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, dalfopristina, dapsona, delavirdina, demeclociclina, didanosina, doxiciclina, efavirenz, enoxacina, eritromicina, etambutol, etionamida, famciclovir, fluconazol, flucitocina, foscarnet, ganciclovir, gatifloxacina, griseofulvina, hidroxicloraquina, indinavir, isoniazida, itraconazol, ivermectilo, ketoconazol, lamivudina, levofloxacina, linzolidina, lomefloxacina, loracarbef, mebendazol, mefloquina, metanamina, metronidazol, minociclina, moxifloxacina, ácido nalidíxico, nelfinavir, neomicina, nevirapina, nitrofurantoína, norfloxacina, ofloxacina, oseltamivir, oxitetraciclina, penicilina V, pefloxacina, praziquantel, pirazinamida, pirimetamina, quinidina, quinupristina, retonavir, ribavirina, rifabutin, rifampicina, rimantadina, saquinavir, esparfloxacina, estavudina, estreptomina, sulfametoxazol, tetramicina, terbinafina, tetraciclina, tiabendazol, tobramicina, trimetoprima, troleandomicina, trovafloxacina, valaciclovir, vancomicina, zalcitabina, zanamivir, zidovudina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

55 Agentes antiparkinsonianos son por ejemplo: amantadina, adrogolida, altiniclina, benzotropina, biperideno, brasofensina, bromocriptina, budipina, cabergolina, CHF-1301, dihidrexidina, entacapona, etilevodopa, idazoxano, iometopano, lazabemida, melevodopa, carbidopa, levodopa, mofegilina, moxiraprina, pergolida, pramipexol, quinelorano, rasagilina, ropinirol, seligilina, talipexol, tolcapona, trihexifenidilo, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

65 Agentes antirreumatismo son por ejemplo: azatioprina, betametasona, celecoxib, ciclosporina, diclofenaco, hidroxicloraquina, indometacina, ácido mercaptobutanedioico, metilprednisolona, naproxeno, penicilamina, piroxicam, prednisolona, sulfasalazina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes antiagregantes plaquetarios son por ejemplo: anagrelida, aspirina, cilostazol, clopidogrel, dipiridamol,

epoprostenol, eptifibatida, ticlopidina, tinofibán, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes antiespasmódicos y anticolinérgicos son por ejemplo: aspirina, atropina, diclofenaco, hiosciamina, mesoprostol, metocarbamol, fenobarbital, escopolamina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes antitúxicos son por ejemplo: paracetamol, acrivastina, benzonatato, beractant, bromfeniramina, cafeína, calfactant, carbetapentano, clorfeniramina, codeína, colfuscerina, dextrometorfano, doxilamina, fexofenadina, guafenesina, metaproterenol, montelukast, pentoxifilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, pirbuterol, pseudoefedrina, pirilamina, terbutalina, teofilina, zafirlukast, zileutón y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes inhibidores de la anhidrasa carbónica son por ejemplo: acetazolamida, diclorfenamida, dorzolamida, metazolamida, sezolamida, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes cardiovasculares, en particular los hipolipemiantes, los anti-arrítmicos, los vasodilatadores, antianginosos, los antihipertensores, los vasoprotectores, son por ejemplo: acebutolol, adenosina, amiodarona, amilorida, amlodipina, nitrato de amilo, atenolol, atorvastatina, benzeprilo, bepiridilo, betaxalol, bisoprolol, candesartán, captoprilo, cartenolol, carvedilol, cerivastatina, clortalidona, clortiazol, clofibrato, clonidina, colestipol, colosevelam, digoxina, diltiazem, disopiramida, dobutamina, dofetilidas, doxazosina, enalaprilol, epoprostenol, eprosartán, esmolol, etacrinato, eritritilo, felodipina, fenoidapam, fosinoprilol, flecaínida, furosemida, fluvastatina, gemfibrozilo, hidroclortiazida, hidroflumetazina, ibutilida, indapamida, isosorbida, irbesartán, labetalol, lacidipina, lisinoprilol, losartán, lovastatina, mecamilamina, metoprolol, metaminol, metazolona, metilclotiazida, metildopa, metirosina, mexiletina, midrodina, milrinona, moexiprilol, nadolol, niacina, nicardipina, nicorandilo, nifedipina, nimodipina, nisoldipina, nitroglicerina, fenoxibenzamina, perindoprilol, polítiazida, pravastatina, prazosina, procainamida, propafenona, propranolol, quanfacina, quinaprilol, quinidina, raniprilol, simvastatina, sotalol, espironolactona, telmisartán, terazosina, timolol, tocainamida, torsemida, trandolaprilol, triamtereno, trapidilo, valsartán, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes vasodilatadores son por ejemplo: adenosina, alverina, cafeína, dihidroergocornina, enalaprilol, enoximona, iloprost, kaleona, lidoflazina, nicardipina, nimodipina, ácido nicotínico, papaverina, pilocarpina, salbutamol, teofilina, trandolaprilol, uradipilo, vincamina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes inhibidores de la colinesterasa son por ejemplo: donepezilo, neostigmina, piridostigmina, rivastigmina, tacrina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes estimulantes del sistema nervioso central son por ejemplo: cafeína, doxapram, desoxanfetamina, donepezilo, metanfetamina, metilfenidato, modafinilo, neostigmina, pemolina, fentermina, piridostigmina, rivastigmina, tacrina sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes anticonceptivos son por ejemplo: desogestral, etinilestradiol, etinodiol, levonorgestrel, medroxiprogesterona, mestranol, norgestimato, noretindrona, norgestrel, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamiento de la mucoviscidosis son por ejemplo: pancrelipasa, tobramicina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes agonistas de los receptores de la dopamina son por ejemplo: amantadina, cabergolina, fenoldopam, pergolida, pramipezal, ropinirol y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamiento de la endometriosis son por ejemplo: danazol, noretindrona, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamiento de las disfunciones eréctiles son por ejemplo, sildenafilo, tadalafilo, vardenafilo, yohimbina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamiento de la fertilidad son por ejemplo: clomifeno, progesterona, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamiento de trastornos gastrointestinales son por ejemplo: alosetron, bisacodilo, subsalicilato de bismuto, celecoxib, cimetidina, difoxina, difenoxilato, docusato, esomeprazol, famotidina, glicopirrolato, lansoprazol, loperamida, metoclopramida, nizatidina, omeprazol, pantoprazol, rabeprazol, ranitidina, simeticona, sucralfato, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes inmunomoduladores e inmunosupresores son por ejemplo: azatioprina, ceftizoxima, ciclosporina, leflunomida, levamisol, micofenolato, ftalidomida, ribavirina, sirolimus, tacrolimus y sus sales, sus ésteres, sus

hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes de tratamientos de la enfermedad de Alzheimer son por ejemplo: CP 118954, donepezilo, galantamina, metrifonato, revastigmina, tacrina, TAK-147, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

5 Agentes antimigraña son por ejemplo: paracetamol, dihidroergotamina, divalproex, ergotamina, propranolol, risatriptán, sumatriptán, trimetrexato, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

10 Agentes relajantes musculares son por ejemplo: azapropazona, baclofeno, carisoprodo, derivados de quinina, cloromezanona, clorofenesincarbamato, clorozoxazona, ciclobenzaprina, dantroleno, cloruro de dimetiltubocurarinio, feniramidol, guaifensina, memantina, mefenesina, meprobamato, metamisol, metaxalona, metocarbamol, orfenadrina, fenazona, fenprobamato, tetrazepam, tizanidina, tibamato y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

15 Agentes análogos de nucléosido son por ejemplo: abacavir, aciclovir, didanosina, gamciclovir, gemcitabina, lamivudina, ribavirina, estavudina, zalcitabina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

20 Agentes de tratamiento de la osteoporosis son por ejemplo: alendronato, calcitonina, estradiol, estropipato, medroxiprogesterona, noretindrona, norgestimato, pamidronato, raloxifeno, risdronato, zoledronato, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

Agentes parasimpatomiméticos son por ejemplo: betanecol, biperidina, edrofonio, glicopirolato, hiosciamina, pilocarpina, tacrina, yohimbina, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

25 Agentes prostaglandinas son por ejemplo: alprostadilo, epoprostenol, misoprostol, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

30 Agentes psicoterapéuticos son por ejemplo: acetofenazina, alentemol, alpertina, alprazolam, amitriptilina, apripazol, azaperona, batelapina, bepirida, benperidol, benzindopirina, bimitilo, biriperona, brofoxina, bromperidol, broniperidol, bupropión, buspirona, butaclamol, butaperazina, carfenazina, carvotrolina, clorazepina, clordiazepóxido, clorpromazina, clorprotixeno, cinpereno, cintriamida, citalopram, clomacrano, clonazepam, clopextisol, clopimozidla, clopipazano, cloroperona, clotiapina, clotixamida, clozapina, ciclofenazina, dapiprazol, dapoxetina, desipramina, divalproex, dipiridamol, doxepina, droperidol, duloxetina, eltoprazina, eptipirona, etazolate, fenimide, flibanserina, flucindol, flumezapina, fluoxetina, flufenazina, fluspiperona, fluspirileno, flutrolina, fluvoxamina, gepirona, gevotrolina, halopemidla, haloperidol, hidroxizina, hidroxinortriptilina, iloperidona, imidolina, lamotrigina, loxapina, enperona, mazapertina, mefobarbital, meprobamato, mesoridazina, mesoridazina, milnaciprán, mirtazepina, metiapina, milenperona, milipertina, molindona, nafadotrida, naranol, nefazodona, neflumozida, ocaperidona, odapipam, olanzapina, oxetiazina, oxiperomida, pagoclona, paliperidona, paroxiteno, penfluridol, pentiapina, perfenazina, fenelzina, pimozida, pinoxepina, pipamperona, piperacetazina, pipotiazina, piquindona, piracetam, pirlindol, pivagabina, pramipexol, proclorperazina, promazina, quetiapina, reboxetina, remoxiprida, risperidona, rimcazol, robolotán, selegilina, seperidol, sertralina, sertindol, seteptilina, setoperona, espiperona, sunipitrona, tepirindol, tioridazina, tiotixeno, tiaprida, tioperidona, tiospirona, topiramato, tranilcipromina, trifluoperazina, trifluperidol, triflupromazina, trimipramina, venlafaxina, ziprasidona, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

45 Agentes sedantes, agentes hipnóticos y tranquilizantes son por ejemplo: bromazepam, buspirona, clazolam, clobazam, clorazepato, diazepam, demoxepam, dexmedetomidina, difenihidramina, doxilamina, enciprazina, estrazolam, hidroxizina, ketazolam, lorazotona, lorazepam, loxapina, medazepam, meperidina, metobarbital, midazolam, nabilono, nisobamato, oxazepam, pentobarbital, prometazina, propofol, triazolam, zaleplón, zolpidem, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

55 Agentes de tratamiento dermatológico son por ejemplo: acitretina, alclometasona, alitretinoína, betametasona, calciprotina, clobetasol, clocortolona, clotrimazol, ciclosporina, desonida, difluorasona, doxepina, eflomitina, finasterida, flurandrenolida, hidrocloquina, hidroquinona, hidroxizina, ketoconazol, mafenida, malatión, menobenzona, neostigmina, nistatina, podofilotoxina, povidona, tazoroteno, tretinoína, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

60 Agentes esteroideos y hormonas son por ejemplo: alclometasona, betametasona, citorelix, clobetasol, clocortolona, las cortisonas, danazol, desonida, desogestrel, desoximetasona, dexametasona, diflorasona, estradiol, estrógenos, estropipato, etinilestradiol, fluocinolona, flurandrenolida, fluticasona, halobetasol, hidrocortisona, leuprolida, levonorgestrel, levotiroxina, medroxiprogesterona, metilprednisolona, metiltestosterona, mometasona, noretindrona, norgestrel, oxandrolona, oximetolona, prednicarbato, prednisolona, progesterona, estanozolol, testosterona, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros.

65 También se puede hacer referencia a los listados de PA que se proporcionan en la solicitud EP 0 609 961 en las páginas 4 a 8. El PA que se usa pertenece, por ejemplo, al menos a una de las familias de las siguientes sustancias

activas: anfetaminas, analgésicos, anorexígenos, antálgicos, antidepresivos, antiepilépticos, antimigraña, antiparkinsonianos, antitusivos, ansiolíticos, barbitúricos, benzodiazepinas, hipnóticos, laxantes, neurolépticos, opiáceos, psicoestimulantes, psicotrópicos, sedantes, estimulantes. En el caso en el que el PA es un PA analgésico (PAa), se trata, de preferencia, de un opioide.

5 Todavía de forma más precisa, el PA usado se elige entre los siguientes compuestos: anileridina, acetorfina, acetilalfametiltentanilo, acetildihidrocodeína, acetilmetadol, alfentanilo, alilprodina, alfa-cetilmetadol, alfameprodina, alfaprodina, alfa-metadol, alfametiltentanilo, alfa-metiltio-fentanilo, alfaprodina, anileridina, butorfanol, benzetidina, benzil morfina, beta-hidroxifentanilo, beta-hidroxi-metil-3-fentanilo, betacetilmetadol, betameprodina, betametadol, 10 betaprodina, bezitramida, buprenorfina, butirato de dioxafetilo, clonitazeno, ciclazocina, cannabis, cetobemidona, clonitazeno, codeína, coca, cocaína, codoxima, dezocina, dimenoxadol, dioxafetilbutirato, dipipanona, desomorfina, dextromoramida, dextropropoxifeno, diampromida, dietiltiambuteno, difenoxina, dihidrocodeína, dihidroetorfina, dihidromorfina, dimenoxadol, dimefeptanol, dimetiltiambuteno, difenoxilato, dipipanona, dronabinol, drotebanol, eptazocina, etoheptazina, etilmeltiambuteno, etilmorfina, etonitazeno, ecgonina, efedrina, etilmeltiambuteno, 15 etilmorfina, etonitazeno, etorfina, etoxeridina, fentanilo, furetina, heroína, hidrocodona, hidromorfinol, hidromorfona, hidroxipetidina, isometadona, ketobemidona, levalorfanol, lofentanilo, levometorfano, levomoramida, levofenacilmorfano, levorfanol, meptazina, meperidina, metazocina, metadona, metildesorfina, metildihidromorfina, metilfenidato, metil-3-tiofentanilo, metil-3-fentanilo, metopona, moramida, morferidina, morfina, mirofina, nabilona, nalbufina, narceína, nicomorfina, norlevorfanol, normetadonhast, nalorfina, normorfina, nicocodina, nicodicodina, 20 nicomorfina, noracimetadol, norcodeína, norlevorfanol, normetadona, normorfina, norpipanona, opio, oxiconona, oximorfona, fenadoxona, fenoperidina, promedol, properidina, propiram, propoxifeno, parafluorofentanilo, pentazocina, petidina, fenampridina, fenazocina, fenomorfanol, fenoperidina, folcodina, piminodina, piritramida, proheptazina, propranolol, properidina, propiram, racemorfano, racemoramida, racemorfanol, remifentanilo, sufentanilo, tetrahydrocannabinol, tebacona, tebaína, tiofentanilo, tilidina, trimeperidina, tramadol, y sus sales, sus 25 ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros farmacéuticamente aceptables, y sus mezclas.

Entre los PA antiinflamatorios que se pueden concebir, se pueden mencionar: celecoxib, ibuprofeno, paracetamol, diclofenaco, naproxeno, benoxaprofeno, flurbiprofeno, fenoprofeno, flubufeno, ketoprofeno, indoprofeno, piroprofeno, 30 carprofeno, oxaprozina, pramoprofeno, muprofeno, trioxaprofeno, suprofeno, aminaprofeno, ácido tiaprofénico, fluprofeno, ácido buclóxico, indometacina, sulindac, tolmetina, zomepirac, tiopinac, zidometacina, acemetacina, fentiazac, clidanac, oxpinac, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, ácido niflúmico, ácido tolfenámico, diflurisal, flufenisal, piroxicam, sudoxicam o isoxicam, y sus sales, sus ésteres, sus hidratos, sus polimorfos y sus isómeros farmacéuticamente aceptable, y sus mezclas.

35 Los ejemplos que siguen a continuación se proporcionan únicamente a modo de ilustración y pueden permitir la comprensión de las formas farmacéuticas que se describen y hacer resaltar sus variantes de realización y/o de preparación, así como sus diferentes ventajas. En las figuras 1 a 5 se ilustran diversos modos de realización a modo de ejemplos no limitantes.

40 La figura 1 representa una micropartícula 11 cuyo núcleo de PA 12 está revestido con un revestimiento 13 sobre el cual se deposita el agente D 14. El revestimiento 13 contiene el polímero A, el agente plastificante B y opcionalmente el agente tensioactivo C.

La figura 2 representa una micropartícula 21 cuyo núcleo de PA 22 contiene un agente D1. El núcleo de PA 22 está revestido con un revestimiento 23 que también contiene un agente D2. Los agentes D1 o D2 pueden ser 45 idénticos o diferentes el uno del otro.

La figura 3 representa un microgránulo o gránulo 39, por ejemplo obtenido por extrusión, que contiene micropartículas 31 en una fase aglutinante 35 que contiene al menos un agente D. Las micropartículas 31 comprenden micropartículas de depósitos y opcionalmente micropartículas no revestidas de PA.

La figura 4 representa un comprimido 49 que contiene micropartículas 41, por ejemplo micropartículas de depósitos y opcionalmente micropartículas de liberación inmediata, en un aglutinante 42 que contiene un agente D2. El comprimido 49 está revestido con un revestimiento 45 que contiene un agente D1. Los agentes D1 o D2 50 pueden ser idénticos o diferentes en uno del otro.

La figura 5 representa una cápsula 59 cuya pared 56 está revestida con un revestimiento 55 a base de un agente D. La cápsula 59 contiene micropartículas 51, por ejemplo micropartículas de depósito y opcionalmente 55 micropartículas de liberación inmediata.

Ejemplos

Ejemplo 1: Cápsulas de aciclovir - el agente D está contenido en el soporte neutro de las partículas

Etapa 1:

288 g de aciclovir y 72 g de hidroxipropil celulosa (Klucel EF® / Aqualon) se dispersan en 840 g de agua. La suspensión se pulveriza sobre 240 g de goma guar (Danisco) en lecho de aire fluidizado (Glatt GPCG1).

Etapa 2:

1,4 g de etilcelulosa (Ethocel 20 Premium / Dow), 9,24 g de acetato butirato de celulosa (CAB 171-15 / Eastman), 1,68 g de polisorbato 80 (Tween 80 / Uniqema) y 1,68 g de citrato de trietilo (Morflex) se solubilizan en una mezcla formada por un 94 % de acetona y un 6 % de agua. Esta solución se pulveriza sobre 56 g de gránulos de aciclovir (preparado en la etapa 1).

Las micropartículas obtenidas se colocan a continuación en una cápsula de gelatina de tamaño 0 (con el fin de tener una dosis de aciclovir de 150 mg por cápsula).

Los perfiles de disolución D (%) en función del tiempo (h) en 900 ml de HCl 0,1 N y en 500 ml de una mezcla de etanol/HCl 0,1 N (40/60 en v/v) con una agitación de paletas a 75 vueltas/min se proporcionan en la Figura 6: Se observa que los perfiles de disolución en los medios de HCl 0,1 N y etanol / HCl 0,1 N (40/60 en v/v) son muy similares. En particular, no hay aceleración sensible de la cantidad liberada en presencia de etanol (por lo tanto no hay « dose dumping »).

Ejemplo 2: Cápsula de metformina - el agente D está contenido en el revestimiento de la cápsula Etapa 1:

500 g de metformina se dispersan en 2586 g de agua. La solución se pulveriza sobre 450 g de esferas de celulosa (Asahi-Kasei) en un Glatt GPCG1.

Etapa 2:

228 g de etilcelulosa (Ethocel 20 Premium / Dow), 30 g de povidona (Plasdone K29-32 / International Specialty Products Inc.), 12 g de aceite de ricino hidrogenado polioxil-40 (trihidroxiestearato de polioxietilenglicerol: Cremophor RH 40 / ISP) y 30 g de aceite de ricino se solubilizan en una mezcla formada por un 60 % de acetona y un 40 % de isopropanol. Esta solución se pulveriza sobre 700 g de gránulos de metformina preparados en la etapa 1.

Las micropartículas obtenidas se colocan a continuación en una cápsula de gelatina de tamaño 2 (con el fin de tener una dosis de metformina de 150 mg par cápsula). Esta cápsula a continuación se reviste con una película con una solución de carboximetilcelulosa de sodio (Blanose 7 LF / Aqualon) como máximo de 20 mg de carboximetilcelulosa de sodio para 60 mg de gelatina.

Los perfiles de disolución en 900 ml de HCl 0,1 N y en 500 ml de una mezcla de etanol / HCl 0,1 N (40/60 en v/v) con una agitación de paletas a 75 vueltas/min se proporcionan en la Figura 7.

Se observa que los perfiles de disolución en los medios de HCl 0,1 N y etanol / HCl 0,1 N (40/60 en v/v) son muy similares. En particular, no hay aceleración sensible de la cantidad liberada en presencia de etanol (por lo tanto no hay « dose dumping »).

Ejemplo 3: Cápsulas de aciclovir - el agente D está contenido en el soporte neutro de las micropartículas y en el componente de la cápsula.

Etapa 1:

288 g de aciclovir y 72 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF® / Aqualon) se dispersan en 840 g de agua. La suspensión se pulveriza sobre 240 g de goma guar (Danisco) en un Glatt GPCG1.

Etapa 2:

9,84 g de etilcelulosa (Ethocel 20 Premium / Dow), 0,24 g de povidona (Plasdone K29/32 / ISP), 0,24 g de mono-oleato de sorbitán (Span 80 / Uniqema) y 1,68 g de aceite de ricino (Garbit Huilerie) se solubilizan en una mezcla formada por un 60 % de acetona y 40 % de isopropanol. Esta solución se pulveriza sobre 48 g de gránulos de aciclovir (preparado en la etapa 1).

Las micropartículas obtenidas se colocan a continuación en una cápsula vegetal (a base de hipromelosa [o HPMC]) de tamaño 0 (con el fin de tener una dosis de aciclovir de 150 mg por cápsula).

Los perfiles de disolución en 900 ml de HCl 0,1 N y en 500 ml de una mezcla de etanol/HCl 0,1 N (40/60 en v/v) con una agitación de paletas a 75 vueltas/min se proporcionan en la Figura 8:

Se observa que los perfiles de disolución en los medios de HCl 0,1 N y etanol/HCl 0,1 N (40/60 en v/v) son muy similares. En particular, no hay aceleración sensible de la cantidad liberada en presencia de etanol (por lo tanto no hay « dose dumping »).

Ejemplo 4: Cápsula de metformina - El agente D se mezcla con las micropartículasEtapa 1:

5 350 g de metformina, 50 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel EF® / Aqualon) y 100 g de glicolato sódico de almidón (Primojel / Avebe) se dispersan en 700 g de agua y 467 g de etanol. La solución se pulveriza sobre 500 g de goma guar (Danisco) en un Glatt GPCG1.

Etapa 2:

10 224 g de etilcelulosa (Ethocel 20 Premium / Dow), 5,2 g de mono-oleato de sorbitán (Span 80 / Uniqema) y 31,2 g de aceite de ricino (Garbit Huilerie) se solubilizan en una mezcla formada por un 60 % de acetona y un 40 % de isopropanol. Esta solución se pulveriza sobre 390 g de gránulos de metformina (preparado en la etapa 1).

Etapa 3:

15 200 g de micropartículas obtenidas al final de la etapa 2 se mezclan con 65 g de manitol (Pearlitol SD 200), 30 g de hipromelosa [o HPMC] (Methocel E5), 5 g de estearato de magnesio y aproximadamente 60 g de agua y se extruyen sobre una rejilla de 1,5 mm (extrusora Fitzpatrick MG-55). Los bastoncillos obtenidos se esferonizan sobre una placa que tiene una rugosidad de 1 mm a una velocidad de 1500 vueltas/min (esferonizador de laboratorio Fitzpatrick Q-230.T).

20 Las micropartículas obtenidas se colocan a continuación en una cápsula de gelatina de tamaño 0 (con el fin de tener una dosis de metformina de 80 mg par cápsula).

25 Los perfiles de disolución en 900 ml de HCl 0,1 N y en 500 ml de una mezcla de etanol/HCl 0,1 N (40/60 en v/v) con una agitación de paletas a 75 vueltas/min se proporcionan en la Figura 9.

30 Se observa que los perfiles de disolución en los medios de HCl 0,1 N y etanol/HCl 0,1 N (40/60 en v/v) son muy similares.

35 En los dos casos se libera aproximadamente un 75 % de PA en 45 min, lo que representa el límite de las formas de MR. Para ralentizar incluso la liberación del PA, el experto en la materia podrá aumentar en particular el tamaño de las micropartículas, o aumentar en la tasa de revestimiento.

Ejemplo 5: Comportamiento de los agentes D en las soluciones acuosas y alcohólicas.

40 Diferentes compuestos D se introducen en un frasco que contiene o bien agua (en la parte izquierda en las Figuras), o bien una solución de etanol/agua en la proporción de 40/60 en v/v (frasco de la parte derecha en las Figuras).

La Figura 10 muestra el aspecto tenido en 15 min en el caso de una sustancia insoluble en agua y etanol - aquí glicolato sódico de almidón (Primojel® / Avebe), pero que se hincha más en agua que en solución alcohólica.

45 La Figura 11 muestra el caso de una sustancia soluble en agua pero no en la mezcla de agua/etanol, aquí goma guar (Grindsted® Guar / Danisco).

La Figura 12 muestra el aspecto obtenido en 30 min en el caso de una sustancia cuya velocidad unidad es más elevada en agua que en la mezcla de agua/etanol, aquí hipromelosa [o HPMC] (Methocel® E5 / Dow).

Ejemplo 6: Cápsula de metformina - El agente D se mezcla con las micropartículasEtapa 1:

55 1700 g de metformina se solubilizan en 2348 g de agua. La solución se pulveriza sobre 300 g de esferas de celulosa (Cellets 90 / Pharmatrans) en un Glatt GPCG1.

Etapa 2:

60 249,6 g de etilcelulosa (Ethocel 20 Premium / Dow), 19,2 g de povidona (Plasdone K29/32 / ISP), 12,8 g de aceite de ricino hidrogenado polioxil-40 (Cremophor RH 40 / BASF) y 38,4 g de aceite de ricino (Garbit Huilerie) se solubilizan en una mezcla formada por un 60 % de acetona y un 40 % de isopropanol. Esta solución se pulveriza sobre 480 g de gránulos de metformina (preparado en la etapa 1).

Etapa 3:

65 6 g de micropartículas obtenidas al final de la etapa 2 se mezclan con 0,4 g de hipromelosa [o HPMC] (Methocel

ES 2 692 450 T3

E4M / Colorcon), 0,2 g de hidroxipropilcelulosa (Klucel HXF / Aqualon) y 0,04 g de estearato de magnesio con la ayuda de una mezcladora de tipo rueda de Rhön (Mini 80 / J. Engelsmann AG) durante 30 min. A continuación la mezcla obtenida se coloca en una cápsula de gelatina de tamaño 0 (con el fin de tener una dosis de metformina de aproximadamente 150 mg por cápsula).

- 5 Los perfiles de disolución en 900 ml de HCl 0,1 N, 900 ml de mezcla de etanol / HCl 0,1 N (5/95 en v/v) y 900 ml de mezcla de etanol / HCl 0,1 N (20/80 en v/v) con una agitación de paletas a 75 vueltas/min se proporcionan en la Figura 13.
- 10 Se observa que el perfil de disolución en el medio de HCl 0,1 N es similar o más rápido que en los medios que contienen etanol.

REIVINDICACIONES

1. Forma farmacéutica o dietética oral que comprende micropartículas de tipo depósito de liberación prolongada de al menos un principio activo (PA) y al menos un agente D que es un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvotarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica, el agente D estando en mezcla con las micropartículas de tipo depósito y representando de un 2 a un 30 % en p/p de la masa total de la mezcla
 dicha forma farmacéutica oral resistiendo a la descarga inmediata de la dosis de PA en presencia de alcohol
 dicha forma farmacéutica o dietética oral presentándose en forma de una cápsula,
 dicho agente D siendo elegido entre el grupo constituido por:
- carboxialquilcelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio),
 - (hidroxi)(alquil)celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
 - carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa) y sus sales,
 - polisacáridos,
 - proteínas,
 - y sus mezclas.
2. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el tiempo de liberación de un 50 % del PA, en una solución alcohólica:
- no disminuye más de 3 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
 - de preferencia no disminuye más de 2 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
 - de preferencia no disminuye más de 1,5 veces con respecto al tiempo de liberación de un 50 % del PA medido en medio acuoso exento de alcohol;
 - de preferencia es similar al medido en medio acuoso exento de alcohol, de acuerdo con el factor de similitud f_2 ;
 - incluso el tiempo de liberación de un 50 % del PA en solución alcohólica es superior al tiempo de liberación de un 50 % del PA en medido en medio acuoso exento de alcohol.
3. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** comprende micropartículas de tipo depósito:
- cuyo diámetro medio es inferior a 2000 μm , más preferentemente comprendido entre 50 y 800 μm , y más preferentemente incluso comprendido entre 100 y 600 μm .
 - constituida individualmente por un núcleo que contiene el PA y revestida con un revestimiento que comprende:
 - al menos un polímero insoluble A en los líquidos del tracto gastrointestinal;
 - al menos un agente plastificante B;
 - opcionalmente al menos un agente tensioactivo C.
4. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 1, 2 o 3, **caracterizada por que** el agente D representa de un 5 % a un 25 % en p/p, e incluso más preferentemente de un 5 % a un 20 % en p/p de la masa total de la mezcla.
5. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el agente D se elige entre el grupo constituido por:
- almidones nativos o modificados,
 - alginatos y sus sales tales como alginato de sodio,
 - gomas guar,
 - carragenanos,
 - pululanos,
 - pectinas,
 - quitosanos y sus derivados
 - gelatina,
 - albúminas,
 - caseína,
 - lactoglobulinas,
 - y sus mezclas.
6. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 5, **caracterizada por que** el agente D se elige entre el grupo constituido por:
- almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata

- glicolato sódico de almidón,
- y sus mezclas.

5 7. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** el agente D se elige entre:

- hidroxialquilcelulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
- gomas guar,
- carragenanos,
- 10 - pululanos,
- y sus mezclas.

8. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que**:

- 15 - el polímero A está presente en el revestimiento de las micropartículas de tipo depósito a razón de un 70 % a un 95 % en p/p de la masa total del revestimiento,
- el agente plastificante B está presente en el revestimiento de las micropartículas de tipo depósito a razón de un 1 a un 30 % en p/p de la masa total del revestimiento,
- 20 - el agente tensioactivo C está presente en el revestimiento de las micropartículas de tipo depósito a razón de un 0 a un 30 % en p/p de la masa total del revestimiento.

9. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** el polímero A se selecciona entre el grupo de los siguientes productos:

- 25 - derivados no hidrosolubles de la celulosa,
- derivados de (co)polímeros (met)acrílicos,
- y sus mezclas.

30 10. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizada por que** el polímero A se selecciona entre: etilcelulosa, acetato butirato de celulosa, acetato de celulosa, copolímeros de amonio-metacrilatos de tipo A y de tipo B (Eudragit® RS, Eudragit® RL, Eudragit® RSPO, Eudragit® PLPO), ésteres de ácidos poli(met)acrílicos (Eudragit® NE 30D) y sus mezclas, siendo particularmente preferentes etilcelulosa y/o acetato de celulosa.

35 11. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** el agente plastificante B se selecciona entre:

- glicerol y sus ésteres, de preferencia en el siguiente subgrupo: glicéridos acetilados, monoestearato de glicerol, acetato de glicerilo, butirato de glicerilo,
- 40 - ftalatos, de preferencia en el siguiente subgrupo: ftalato de dibutilo, ftalato de dietilo, ftalato de dimetilo, ftalato de dioctilo,
- citratos, de preferencia en el siguiente subgrupo: citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo,
- sebacatos, de preferencia en el siguiente subgrupo: sebacato de dietilo, sebacato de dibutilo,
- 45 - adipatos,
- azelatos,
- benzoatos,
- clorobutanol,
- polietilenglicoles,
- 50 - aceites vegetales,
- fumaratos, de preferencia fumarato de dietilo,
- malatos, de preferencia malato de dietilo,
- oxalatos, de preferencia oxalato de dietilo,
- succinatos; de preferencia succinato de dibutilo,
- 55 - butiratos,
- ésteres de alcohol cetílico,
- malonatos, de preferencia malonato de dietilo,
- aceite de ricino,
- y sus mezclas.
- 60

65 12. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que** comprende un agente tensioactivo C seleccionado entre:

- sales alcalinas o alcalinotérricas de ácidos grasos,
- aceites polioxietilenados,
- copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno,

- ésteres de sorbitán polioxietilenados,
 - derivados de aceite de ricino polioxietilenados,
 - estearatos, de preferencia de calcio, magnesio, aluminio o cinc,
 - polisorbatos,
 - 5 - fumaratos de estearilo, de preferencia de sodio,
 - behenato de glicerol,
 - cloruro de benzalconio
 - bromuro de cetiltrimetil amonio,
 - y sus mezclas.
- 10 13. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 3, **caracterizada por que:**
- el polímero A es etilcelulosa,
 - el agente plastificante B es aceite de ricino;
 - 15 - el agente tensioactivo C es polisorbato;
 - el agente D se elige entre goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, pululano, glicolato sódico de almidón, y sus mezclas.
- 20 14. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, **caracterizada por que** contiene partículas extruídas, las partículas comprendiendo:
- micropartículas de tipo depósito, de liberación modificada de al menos un principio activo (PA) y
 - al menos un agente D, el agente D representando de un 5 a un 20 % en p/p de las partículas extruídas.
- 25 15. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizada por que** la cápsula es a base de gelatina,
- revestida con un revestimiento a base de carboxietilcelulosa de sodio, a razón de un 25 % en p/p de carboximetilcelulosa de sodio con respecto a la masa de las cápsulas vacías,
 - 30 - que contiene micropartículas de tipo depósito.
16. Método para la obtención de una forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en varias etapas que consisten esencialmente en:
- 35 a) preparar núcleos (micropartículas no revestidas) de PA mediante:
- extrusión/esferonización de PA opcionalmente con uno o varios excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
 - granulación en estado húmedo de PA opcionalmente con uno o varios excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
 - 40 - compactación de PA opcionalmente con uno o varios excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, y/o;
 - pulverización de PA, opcionalmente con uno o varios excipiente(s) farmacéuticamente aceptables, en dispersión o en solución en un disolvente acuoso u orgánico sobre un soporte neutro, y/o;
 - tamizado de polvo o cristales de PA;
- 45 b) preparar micropartículas de tipo depósito de PA mediante:
- pulverización en lecho de aire fluidizado de una solución o dispersión que contiene uno o varios compuestos A, B y opcionalmente uno o varios compuestos C sobre las micropartículas de PA;
- 50 c) preparar la forma final del medicamento mediante:
- granulación y/o extrusión/esferonización de las micropartículas de tipo depósito de PA con un agente D para su puesta en la cápsula; o
 - 55 - puesta en la cápsula de las micropartículas de tipo depósito de PA opcionalmente con uno o varios agente(s) D y/o excipientes farmacéuticamente aceptables; las cápsulas se pueden revestir opcionalmente en turbina o lecho de aire fluidizado mediante uno o varios agentes(s) D y/o excipientes farmacéuticamente aceptables.
- 60 17. Forma farmacéutica o dietética oral que se presenta en forma de una cápsula y que comprende micropartículas de tipo depósito de liberación prolongada de al menos un PA y al menos un agente D que es un compuesto farmacéuticamente aceptable cuya velocidad o capacidad para hidratarse o para solvataarse es superior en medio acuoso exento de alcohol que en solución alcohólica, el agente D estando en un revestimiento depositado sobre la cápsula, dicha forma farmacéutica oral resistiendo a la descarga inmediata de la dosis de PA en presencia de alcohol
- 65 dicho agente D siendo elegido entre el grupo constituido por:

- carboxialquilcelulosas reticuladas: carboximetilcelulosas reticuladas (por ejemplo, croscarmelosa de sodio),
- (hidroxi)(alquil)celulosas (por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa),
- carboxialquilcelulosas (por ejemplo, carboximetilcelulosa) y sus sales,
- polisacáridos,
- proteínas,
- y sus mezclas.

5

18. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 17, **caracterizada por que** el agente D se elige entre el grupo constituido por:

10

- almidones nativos o modificados,
- alginatos y sus sales tales como alginato de sodio,
- gomas guar,
- carragenanos,
- pululanos,
- pectinas,
- quitosanos y sus derivados
- gelatina,
- albúminas,
- caseína,
- lactoglobulinas,
- y sus mezclas.

15

20

19. Forma farmacéutica o dietética oral de acuerdo con la reivindicación 18, **caracterizada por que** el agente D se elige entre el grupo constituido por:

25

- almidón de maíz, almidón de trigo, almidón de patata
- glicolato sódico de almidón,
- y sus mezclas.

30

FIG. 1

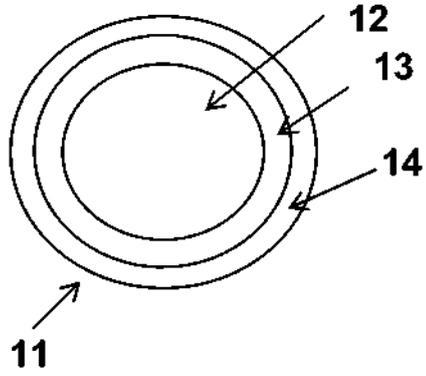


FIG. 2

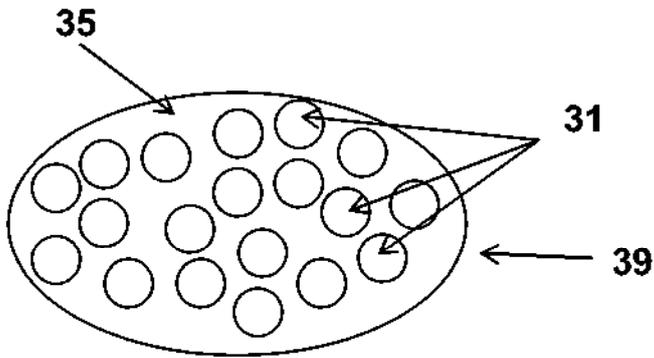
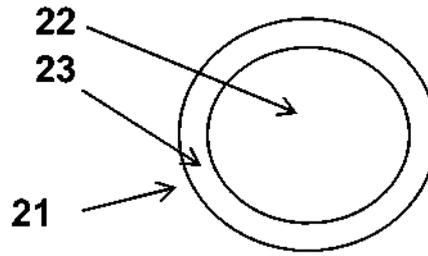


FIG. 3

FIG. 4

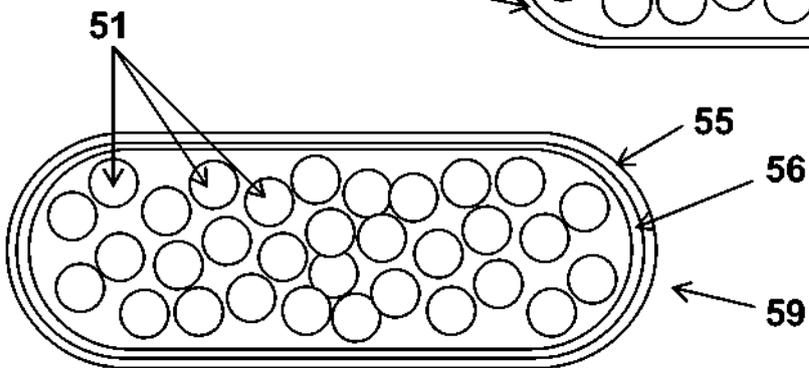
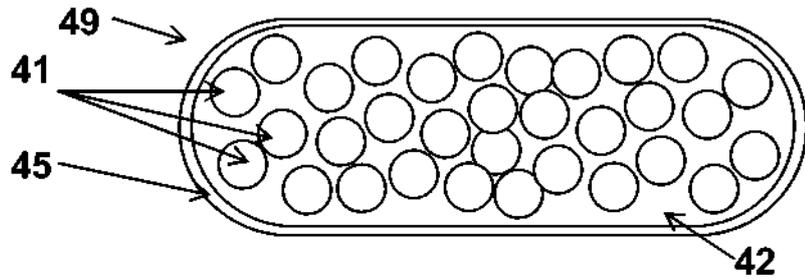


FIG. 5

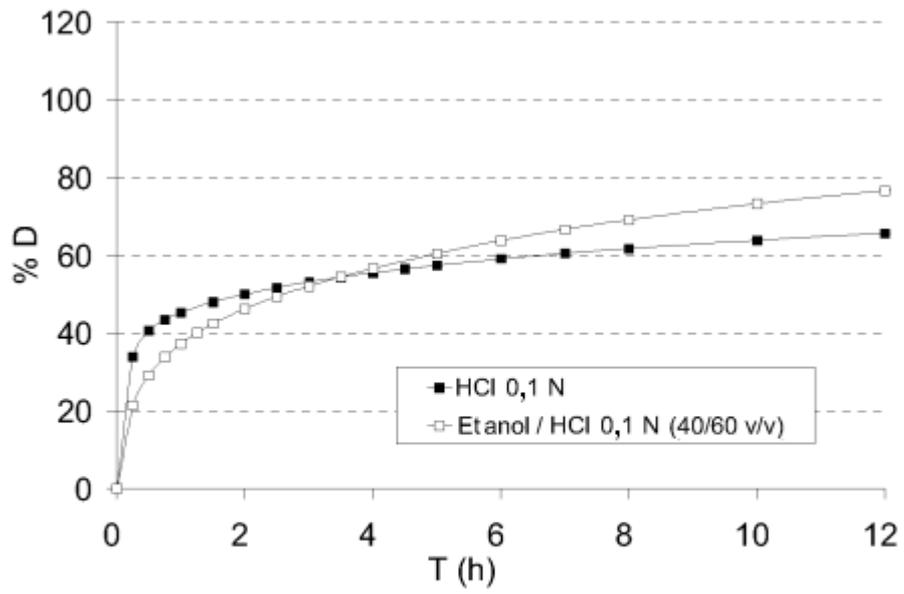


FIG. 6

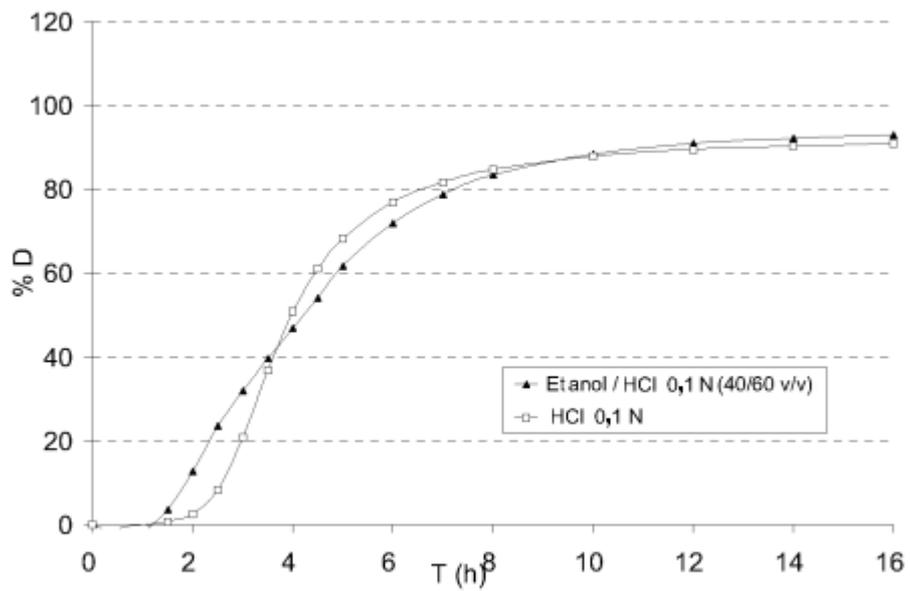


FIG. 7

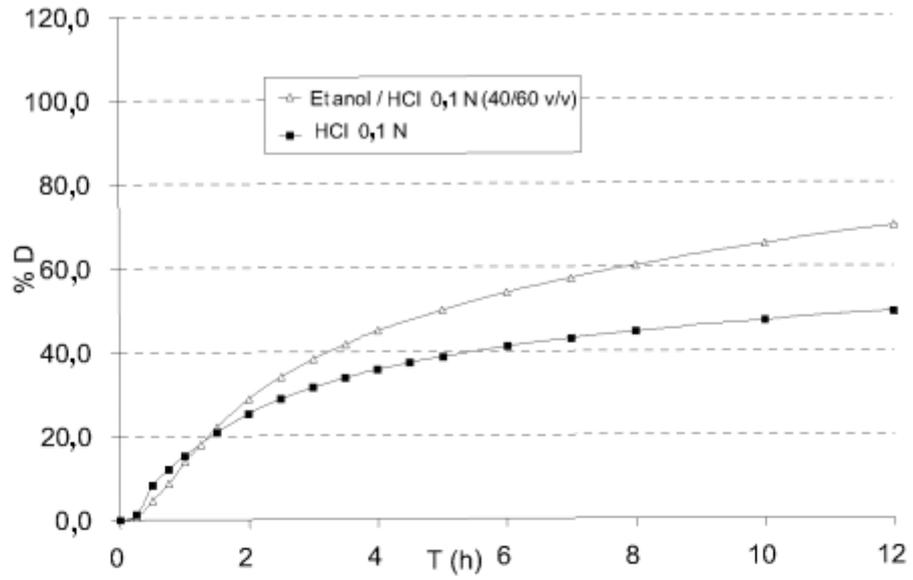


FIG. 8

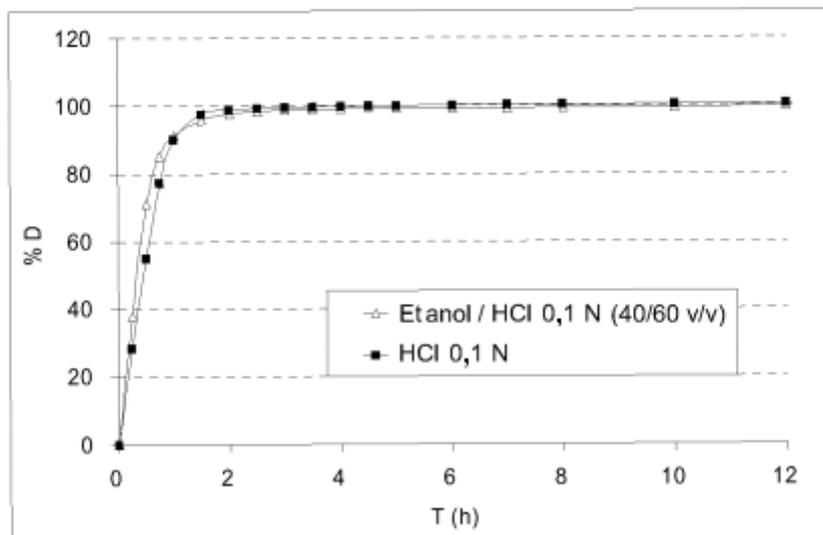


FIG. 9



FIG. 10 A

FIG. 10 B



FIG. 11 A

FIG. 11 B

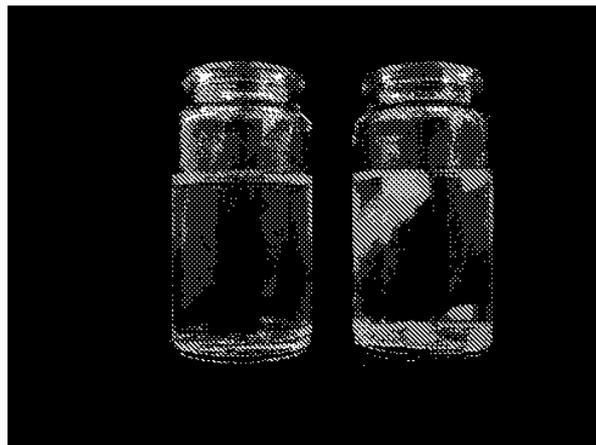


FIG. 12 A

FIG. 12 B

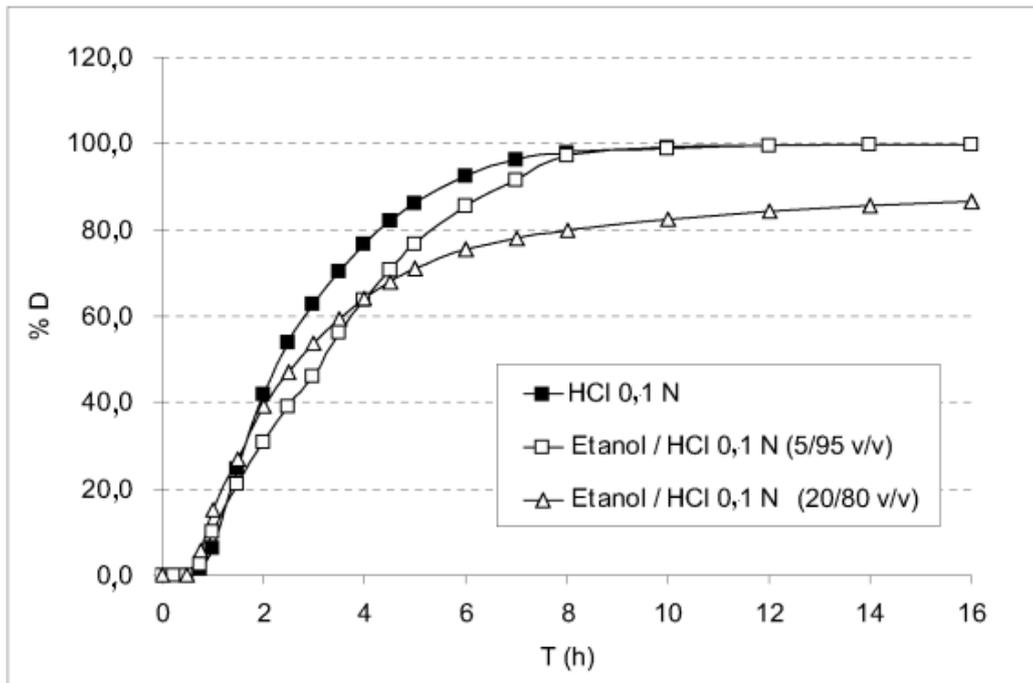


FIG. 13