

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 620 293**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/36** (2006.01)

**A61K 31/135** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/496** (2006.01)

**A61K 9/22** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.09.2006 PCT/CA2006/001483**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.05.2007 WO07048219**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.09.2006 E 06790660 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 1940467**

54 Título: **Composición de liberación sostenida de fármacos**

30 Prioridad:

**09.09.2005 US 715162 P**

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

**28.06.2017**

73 Titular/es:

**PALADIN LABS INC. (33.3%)  
6111 Royalmount Avenue, Suite 102  
Montreal, QC H4P 2T4, CA;  
PALADIN LABS EUROPE LIMITED (33.3%) y  
PALADIN LABS (BARBADOS) INC. (33.3%)**

72 Inventor/es:

**GERVAIS, SONIA;  
SMITH, DAMON;  
CONTAMIN, PAULINE;  
OUZEROUROU, RACHID y  
MA, MY LINH**

74 Agente/Representante:

**FÚSTER OLAGUIBEL, Gustavo Nicolás**

ES 2 620 293 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Composición de liberación sostenida de fármacos

### 5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere en general a una composición farmacológica de liberación sostenida y más particularmente a una composición farmacológica de liberación sostenida, que cuando se subdivide en formas de dosificación más pequeñas, las formas de dosificación más pequeñas presentan sustancialmente el mismo perfil de liberación de fármaco que la composición de la que se derivan.

### **Antecedentes de la técnica**

Normalmente, las formas de dosificación oral para la administración de agentes o fármacos farmacéuticamente activos liberan el agente durante el paso a través del tracto gastrointestinal. La parte del tracto gastrointestinal a la que se administra el agente activo depende en parte del tipo de sistema de administración implicado. Determinados sistemas de administración liberan la sustancia activa rápidamente, conduciendo a, por ejemplo, una elevación rápida en la concentración máxima de fármaco en la sangre, habitualmente seguida por una disminución rápida en la concentración a medida que el fármaco se aclara del organismo. Si la concentración de fármaco se eleva y/o disminuye rápidamente, esto puede crear una estrecha ventana de tiempo durante la cual el fármaco es terapéuticamente eficaz. Como resultado, la eficacia terapéutica sostenida puede requerir la administración de múltiples dosis secuenciales del fármaco. Además, si la liberación del fármaco en el cuerpo no está controlada de esta manera, pueden no ser controlables los eventos adversos asociados con el fármaco y el fármaco puede no administrarse eficazmente al sitio que requiere tratamiento.

Se han usado diversas composiciones y formas de dosificación para controlar la liberación de fármacos y de ese modo proporcionar una liberación sostenida de agentes activos para proporcionar una eficacia sostenida a partir de una composición. Por ejemplo, un modo bien conocido de controlar la liberación de un fármaco es aplicar un recubrimiento a un núcleo sólido. Por ejemplo, un recubrimiento de polímero puede producir una película de control de la velocidad sobre la superficie del núcleo. La velocidad de liberación del agente terapéutico puede entonces alterarse por factores que incluyen el grosor del recubrimiento, la difusividad del agente a través del recubrimiento y la velocidad de biodegradación del recubrimiento. Si la forma de dosificación recubierta se rompe o se daña durante o tras la administración, el recubrimiento puede no proporcionar ya una película de control de la velocidad eficaz que da como resultado que el fármaco se libere rápidamente a partir del núcleo.

Los regímenes de dosificación de fármacos, que son agudos o crónicos, pueden variar de paciente a paciente. Diferentes pacientes pueden tener diferentes respuestas terapéuticas a una dosis de fármaco dada. Además, los médicos comienzan algunas veces con una dosis más pequeña que la recomendada de un fármaco y aumentan la dosis a lo largo del tiempo para minimizar, para el paciente, la frecuencia y gravedad de eventos adversos asociados con concentraciones en sangre óptimas del fármaco. Alternativamente, para algunos pacientes y/o terapias farmacológicas, los médicos comienzan con una dosis alta, o de carga del fármaco para lograr un beneficio terapéutico máximo y rápido y luego reducen la dosis administrada para mantener la eficacia. Tales regímenes de dosificación requieren un control preciso sobre la dosificación administrada que, con la formulación correcta, puede lograrse usando, por ejemplo, un único comprimido que puede subdividirse en subunidades que tienen cada una una dosis más pequeña del fármaco, en donde cada una de las subunidades administra el fármaco de la misma manera que el comprimido del que se derivaron.

Por tanto, existe la necesidad de una formulación de un agente farmacéuticamente activo, que cuando se subdivide o se rompe en formas de dosificación más pequeñas, logra sustancialmente el mismo perfil de liberación sostenida que la formulación original, y que permite convenientemente la modificación de los regímenes de dosificación.

### **Divulgación de la invención**

La invención proporciona formas de dosificación de liberación sostenida de fármacos, sólidas que pueden subdividirse en formas de dosificación más pequeñas. Las formas de dosificación más pequeñas proporcionan sustancialmente la misma cinética de liberación del fármaco que la forma de dosificación sólida a partir de la que se crearon. Las formulaciones proporcionadas en el presente documento permiten a un receptor, un médico que trata a una persona que administra el fármaco, crear convenientemente formas de dosificación más pequeñas que pueden usarse para administrar de manera más exacta y precisa la cantidad apropiada de fármaco al receptor.

En un aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida monolítica, sólida que comprende: (a) una matriz de liberación sostenida que tiene una superficie accesible al disolvente, en la que la matriz comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado; y (b) una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de la matriz. La composición tiene una dureza de más de aproximadamente 100 N, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 100 N a aproximadamente 350 N.

5 Cuando se administra una composición de este tipo a un mamífero, por ejemplo, un humano, se logra una concentración en plasma eficaz, por ejemplo, una concentración en plasma terapéuticamente eficaz del agente activo de al menos aproximadamente 1 hora a al menos aproximadamente 24 horas tras la administración inicial. La composición comprende una superficie accesible al disolvente que define opcionalmente una ranura o ranuras, lo que permite que la composición se subdivide a lo largo de la ranura para producir al menos dos subunidades que tienen cada una una nueva superficie accesible al disolvente. Al menos una de las subunidades resultantes tiene sustancialmente la misma cinética de liberación del agente activo que la composición intacta a partir de la que se derivó. Además, los perfiles de disolución de al menos una de las subunidades y la composición a partir de la que se derivó, tienen un factor de similitud de al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 % y al menos el 80 %.

15 En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida sólida que comprende: (a) una matriz de liberación sostenida que tiene una superficie accesible al disolvente, en la que la matriz comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado; y (b) una cantidad eficaz de un agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de la matriz. La composición (i) presenta sustancialmente la misma cinética de liberación cuando la composición se rompe o se subdivide a lo largo de una ranura, para crear una nueva superficie accesible al disolvente, y/o (ii) puede dividirse en al menos dos subunidades en las que cada subunidad libera el agente activo con sustancialmente el mismo perfil de liberación que la composición a partir de la que se derivó.

20 La composición tiene una dureza de más de aproximadamente 100 N y, por ejemplo, tiene una dureza en el intervalo de aproximadamente 100 N a aproximadamente 350 N. Una composición de este tipo puede ser de naturaleza monolítica. La nueva superficie accesible al disolvente creada dividiendo o rompiendo la forma de dosificación original, y como la superficie accesible al disolvente original de la forma intacta original, puede formar una barrera que tienen propiedades similares a una membrana cuando se expone a un disolvente acuoso.

25 Los perfiles de disolución de al menos una subunidad y la composición a partir de la que se derivó, tienen un perfil de similitud de al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 % y al menos el 80 %. Las subunidades y la composición intacta a partir de la que se derivan pueden diseñarse para ser bioequivalentes, y cada subunidad puede liberar el agente activo durante al menos aproximadamente 12 horas, aproximadamente 18 horas o al menos 24 horas.

35 Las composiciones descritas en el presente documento comprenden de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 % en peso del principio activo, y de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 85 % en peso de un excipiente de liberación controlada que define la matriz de liberación sostenida, de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del principio activo, y de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del principio activo de liberación controlada, y de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 50 % en peso del principio activo y de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del excipiente de liberación controlada.

40 Se contempla que varios excipientes de liberación controlada diferentes pueden ser útiles en la práctica de la invención. Los excipientes de liberación controlada comprenden almidón con alto contenido en amilosa reticulado. En determinados modos de realización, el almidón con alto contenido en amilosa reticulado está reticulado con oxiclورو de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. En otros modos de realización determinados, el almidón con alto contenido en amilosa reticulado comprende entre aproximadamente el 65 % y aproximadamente el 75 % en peso de amilosa y está reticulado con oxiclورو de fósforo. Un almidón con alto contenido en amilosa reticulado preferido útil en la práctica de la invención se conoce como almidón con alto contenido en amilosa, reticulado CONTRAMID®, disponible comercialmente de Labopharm, Inc., Laval, Canadá.

45 Se contempla que varios agentes farmacéuticamente activos diferentes pueden incorporarse en las composiciones y formas de dosificación de la invención. Tales agentes activos pueden incluir, por ejemplo, antidepresivos, por ejemplo, trazodona, y analgésicos, por ejemplo, tramadol y paracetamol o combinaciones de los mismos. Se contempla que uno, dos, tres o más agentes activos pueden incorporarse en las formulaciones descritas en el presente documento.

50 Además, la composición farmacéutica de liberación sostenida incluye opcionalmente uno o más aditivos farmacéuticos. Los aditivos farmacéuticos a modo de ejemplo incluyen agentes de unión (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), agentes solubilizantes (por ejemplo, povidona o cloruro de cetilpiridinio), agentes acidificantes (por ejemplo, ácido algínico), agentes de formación de poros (por ejemplo, sacarosa); lubricantes (por ejemplo, estearilfumarato de sodio) y deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal).

55 La composición farmacéutica de liberación sostenida puede formularse para dar una variedad de conformaciones y formas tales como comprimidos y comprimidos oblongos adecuados para administración oral. En un modo de realización, la invención proporciona un comprimido oblongo. Tales comprimidos y comprimidos oblongos pueden estar ranurados en uno o ambos lados, y/o tener múltiples ranuras.

También se proporcionan métodos de preparación de las formulaciones descritas en el presente documento así como métodos de uso de tales formulaciones.

### Breve descripción de los dibujos

- 5 La invención se ilustra pero no se limita mediante los dibujos adjuntos, en los que
- La FIGURA 1 es una representación esquemática de una formulación a modo de ejemplo de la invención;
- 10 la FIGURA 2 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido intacto (▲) en comparación con comprimido biseccionado (○) de una formulación de 300 mg a modo de ejemplo de trazodona;
- la FIGURA 3 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido intacto de una formulación a modo de ejemplo que contiene 300 mg de trazodona (●) con una ranura de profundidad de bisección del 23% de la profundidad de copa de comprimido y un comprimido subdividido (○) derivado de un comprimido intacto con las mismas ranuras;
- 15 la FIGURA 4 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido intacto de una formulación a modo de ejemplo que contiene 300 mg de trazodona (●) con una ranura de profundidad de bisección del 95 % de la profundidad de copa de comprimido y un comprimido subdividido (○) derivado de un comprimido intacto con las mismas ranuras;
- 20 la FIGURA 5 es un gráfico que ilustra la prueba para determinar la uniformidad de masa sobre una formulación de comprimido a modo de ejemplo que contiene 150 mg de trazodona en donde se requiere una dureza de 111 N para lograr una desviación estándar relativa (DER) de menos del 6% tal como requiere la U.S.P.; y
- 25 la FIGURA 6 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido intacto (▲) en comparación con un comprimido biseccionado (○) de una formulación de 150 mg a modo de ejemplo de trazodona;
- 30 la FIGURA 7 es un gráfico que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de un comprimido intacto (▲) en comparación con un comprimido biseccionado (○) de una formulación de 300 mg a modo de ejemplo de tramadol.

### Descripción detallada de la invención

- 35 La invención se basa, en parte, en el descubrimiento de que es posible formular una composición de liberación sostenida que, cuando se subdivide, por ejemplo, se rompe o se separa en subunidades o formas de dosificación más pequeñas, al menos una de las subunidades o formas de dosificación más pequeñas resultantes tiene sustancialmente el mismo perfil de liberación de fármaco que la composición intacta original a partir de la que se derivó. Una composición de liberación sostenida de este tipo, ya esté subdividida o intacta, proporciona una
- 40 velocidad de liberación del agente activo que se controla a lo largo de un periodo de tiempo de hasta aproximadamente 12 horas, hasta aproximadamente 18 horas o hasta aproximadamente 24 horas, o más. Tras la administración de una composición de liberación sostenida de este tipo, la concentración en plasma de fármaco de un paciente puede controlarse, por ejemplo, hasta 12 horas, hasta 18 horas y 24 horas. Este descubrimiento fue sorprendente porque si se subdividen (se rompen o se separan en subunidades), las composiciones de liberación sostenida o controlada pueden perder sus propiedades de liberación sostenida, es decir, las subunidades administran el agente activo de un modo rápido y no controlado.
- 45 Por consiguiente, en un aspecto la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida monolítica, sólida que comprende: (a) una matriz de liberación sostenida que tiene una superficie accesible al disolvente, en la que la matriz comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado; y (b) una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de la matriz. La composición tiene una dureza de más de aproximadamente 100 N, por ejemplo, en el intervalo de aproximadamente 100 N a aproximadamente 350 N.
- 50 Tal como se usa en el presente documento, el término "cantidad eficaz" puede incluir cantidades terapéuticamente eficaces y cantidades adecuadas para regímenes de titulación y similares, en donde, por ejemplo, es necesario administrar múltiples comprimidos o comprimidos subdivididos a un individuo para lograr una eficacia terapéutica máxima con minimización de los efectos adversos.
- 55 El término "efecto terapéutico" se reconoce en la técnica y se refiere a un efecto local o sistémico en animales, particularmente mamíferos, y más particularmente humanos, provocado por una sustancia farmacológicamente activa. El término significa, por tanto, cualquier sustancia prevista para su uso en el diagnóstico, la cura, la mitigación, el tratamiento o la prevención de una enfermedad o en la potenciación de un desarrollo físico o mental deseable y/o estados en un animal o humano. La frase "cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de una sustancia de este tipo que produce algún efecto local o sistémico deseado a una razón de beneficio/riesgo razonable aplicable a cualquier tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz de tal sustancia variará
- 60
- 65

dependiendo del sujeto y el estado patológico que está tratándose, el peso y la edad del sujeto, la gravedad del estado patológico, la manera de administración y similar, que puede determinar fácilmente un experto habitual en la técnica. Por ejemplo, determinadas composiciones de la presente invención pueden administrarse en una cantidad suficiente para producir una cantidad a una razón de beneficio/riesgo razonable aplicable a tal tratamiento.

En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida sólida que comprende: (a) una matriz de liberación sostenida que tiene una superficie accesible al disolvente, en la que la matriz comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado; y (b) una cantidad eficaz de un agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de la matriz. La composición (i) presenta sustancialmente la misma cinética de liberación cuando la composición se subdivide por rotura o fractura para crear una nueva superficie accesible al disolvente, y/o (ii) puede dividirse en al menos dos subunidades en donde cada subunidad libera el agente activo con sustancialmente el mismo perfil de liberación que la composición a partir de la que se derivó.

Estas formulaciones pueden ser de naturaleza monolítica. Tal como se usa en el presente documento, el término "monolítico" se entiende que significa una composición que libera un agente activo de un modo sustancialmente uniforme, disolviéndose o disgregándose la composición de manera sustancialmente uniforme, en vez de en capas.

Las composiciones anteriores tienen una dureza de más de aproximadamente 100 N. Las composiciones tienen normalmente una dureza en el intervalo de aproximadamente 110 N a aproximadamente 350. Por consiguiente, las composiciones pueden tener opcionalmente una dureza de 110 N, 120 N, 140 N o mayor. Las durezas preferidas oscilan entre aproximadamente 100 N y aproximadamente 180 N, o entre 110 N y aproximadamente 140 N, o entre aproximadamente 140 N y aproximadamente 180 N. Por ejemplo, la dureza puede variar dependiendo del tamaño del comprimido, por ejemplo, un comprimido más pequeño puede tener una dureza de aproximadamente 100 N a aproximadamente 140 N; un comprimido más grande puede tener una dureza de aproximadamente 220 N a 260 N. Tal como se usa en el presente documento, el término "dureza" se usa para describir la resistencia a la rotura diametral tal como se mide mediante un equipo de pruebas de dureza farmacéutica convencional. Preferiblemente, tal compresión se realiza en un único procedimiento.

Las matrices de liberación sostenida incluyen un excipiente de liberación controlada. La composición comprende de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 60 % en peso de agente farmacéuticamente activo, y de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 85 % en peso por ciento de un excipiente de liberación controlada. Los excipientes de liberación controlada, cuando se administran por vía oral a un mamífero, por ejemplo, una persona, permiten que el agente farmacéuticamente activo logre y/o mantenga concentraciones en plasma eficaces y/o controladas, por ejemplo, una concentración en plasma eficaz durante hasta aproximadamente 24 horas tras la administración inicial. Tal cinética de liberación es sustancialmente la misma cuando una composición intacta, por ejemplo, un comprimido, se rompe, se separa o se subdivide en subunidades.

Tal como se muestra en la figura 1, una composición de liberación sostenida sólida 10 a modo de ejemplo incluye (i) una matriz de liberación sostenida que tiene un interior o núcleo 20 y una superficie accesible al disolvente 30, y (ii) un agente farmacéuticamente activo 40 dispuesto en el mismo. La matriz de liberación sostenida incluye un excipiente de liberación controlada, tal como almidón con alto contenido en amilosa reticulada. Cuando la composición, tal como una forma de dosificación sólida, se fractura o se divide, para producir subunidades 60, cada subunidad contiene una parte de la superficie accesible al disolvente original 30 y una superficie accesible al disolvente recién expuesta 70. Sin desear quedar ligado a la teoría, el excipiente de liberación controlada, por ejemplo, almidón con alto contenido en amilasa reticulada, puede formar una membrana, por ejemplo, una membrana semipermeable, o capa de barrera, que puede estar, por ejemplo, por encima, sobre o constituir una parte de la superficie accesible al disolvente (30 y 70). Una barrera de este tipo puede contribuir a una cinética de liberación sustancialmente estable del agente activo en las formas intactas o subdivididas.

La composición de liberación sostenida sólida intacta 10 comprende opcionalmente una o más ranuras 50, mostradas de forma imaginaria en la figura 1. Las ranuras pueden usarse para guiar la subdivisión del comprimido intacto. Aunque la figura 1 muestra un comprimido con dos ranuras adyacentes, sin embargo, se contempla que el comprimido puede contener más ranuras si se desean más de dos subunidades.

Por consiguiente, la invención proporciona una forma de dosificación sólida de liberación sostenida que comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulada y un agente farmacéuticamente activo, en la que la forma de dosificación sólida puede separarse en subunidades, teniendo cada subunidad sustancialmente las mismas propiedades de liberación sostenida que la forma de dosificación sólida intacta o no rota. Las formas de dosificación pueden biseccionarse, por ejemplo, dividirse en dos trozos sustancialmente iguales, o pueden dividirse en otras secciones fraccionales, por ejemplo, tercios o cuartos. Las formas de dosificación también pueden dividirse en secciones desiguales, por ejemplo, un tercio/dos tercios.

Los perfiles de disolución *in vitro* de formulaciones sostenidas intactas y separadas tal como se describe en el presente documento pueden compararse usando factores de ajuste u otras comparaciones matemáticas. Tales factores de ajuste los conocen los expertos en la técnica y se usan para predecir la bioequivalencia de diferentes formas de dosificación. El factor de ajuste  $f_1$  representa el error relativo entre dos curvas, o en otras palabras, la

diferencia relativa media en todos los puntos medidos. El factor de ajuste  $f_1$  se denomina algunas veces factor de diferencia. La diferencia relativa media para cada punto de muestra debe estar entre aproximadamente el 0 y aproximadamente el 15 % para la bioequivalencia. En algunos modos de realización, las composiciones y/o formulaciones pueden tener perfiles de similitud entre una forma de dosificación intacta y subunidades de la forma de dosificación intacta de menos de aproximadamente el 15 %, menos de aproximadamente el 10 % o menos de aproximadamente el 7 %. El factor de ajuste  $f_2$  es una transformación logarítmica de la media de las diferencias de los cuadrados entre dos curvas. El factor de ajuste  $f_2$  se denomina algunas veces perfil de similitud. El perfil de similitud debe estar entre aproximadamente el 50 % y aproximadamente el 100 % para la bioequivalencia, por ejemplo, entre las formas de subunidades y las formas de dosificación intactas. En algunos modos de realización, las composiciones y/o formulaciones pueden tener factores de similitud entre una forma de dosificación intacta y las subunidades derivadas de la forma de dosificación intacta de al menos el 50 %, al menos el 55 %, al menos el 60 %, al menos el 65 %, al menos el 70 %, al menos el 75 % y al menos el 80 %.

Las formulaciones descritas en el presente documento pueden proporcionar una elevación en las concentraciones en plasma del principio activo, que después de eso permanecen relativa y sustancialmente estables durante al menos 10, al menos 12, al menos 18 o al menos 24 horas o más, independientemente de si la forma de dosificación está separada en subunidades o está en una forma intacta. La concentración en plasma entre una hora y 24 horas puede permanecer dentro de aproximadamente el 45 % de la concentración en plasma media, más preferiblemente entre aproximadamente el 30 % de la media, y lo más preferiblemente entre aproximadamente el 15 % de la concentración en plasma media. En determinadas formulaciones, tras una liberación rápida inicial del agente activo, en el plazo de una hora de ingestión se libera el agente activo *in vivo* con una cinética de aproximadamente orden cero durante al menos aproximadamente 24 horas, conduciendo a concentraciones en plasma de meseta.

Las dosificaciones en una formulación de liberación sostenida particular pueden variar en gran medida dependiendo de las necesidades requeridas del paciente, y los requisitos específicos del médico que trata. Por ejemplo, la dosificación de cualquiera de las composiciones de la presente invención variará dependiendo de los síntomas, la edad y el peso corporal del paciente, la naturaleza y gravedad del trastorno que va a tratarse o prevenirse, la vía de administración y la forma de la composición sujeto. Las dosificaciones para las composiciones de la presente invención pueden determinarse fácilmente mediante técnicas conocidas por los expertos en la técnica o tal como se enseña en el presente documento. El momento de administración preciso y la cantidad de cualquier composición sujeto particular que producirá el tratamiento más eficaz en un paciente dado dependerá de la actividad, farmacocinética y biodisponibilidad de una composición sujeto, el estado fisiológico del paciente (incluyendo la edad, el sexo, el tipo y estadio de la enfermedad, el estado físico general, la receptividad a una dosificación dada y el tipo de medicación), la vía de administración, y similares. Las directrices presentadas en el presente documento pueden usarse para optimizar el tratamiento, por ejemplo, determinar el momento óptimo y/o cantidad de administración, que requerirán no más que experimentación de rutina que consiste en monitorizar al sujeto y ajustar la dosificación y/o momento.

Las dosificaciones sostenidas específicas pueden adaptarse usando las formas de dosificación rompiendo las formas de dosificación divulgadas en el presente documento para dar dosis sustancialmente similares pero más pequeñas que tienen perfiles de liberación sostenida sustancialmente similares. Por ejemplo, dosis más pequeñas pueden ser útiles para pacientes de menos peso y/o para uso pediátrico. Alternativamente, puede proporcionarse una dosificación, pero en una forma más pequeña que puede ser más aceptable para un paciente. Por ejemplo, un paciente puede ser capaz de dividir una dosificación en componentes más fáciles de tragar al tiempo que todavía se mantienen las propiedades de liberación sostenida de la forma de dosificación. La capacidad para alterar la dosificación en una base de paciente a paciente con una forma de dosificación también puede ser conveniente para, por ejemplo, un médico o un farmacéutico.

Para algunos pacientes, una dosis recomendada típica puede ser mayor de lo que es necesario, aumentando la posibilidad de efectos adversos. Por ejemplo, los pacientes que toman tramadol, notificaron reacciones adversas que incluyen mareo, náuseas y estreñimiento. Los efectos adversos notificados para formulaciones de trazodona incluyen mareo, boca seca, nerviosismo y fatiga. Los pacientes que toman betahistidina han notificado molestias gástricas, náuseas y cefalea.

Un enfoque para disminuir los efectos adversos es el ajuste de la dosis. Por ejemplo, a pacientes que no requieren una respuesta inmediata puede administrarse inicialmente una dosis que es aproximadamente de un cuarto a la mitad de la dosis recomendada y a lo largo de un transcurso de tiempo, por ejemplo, de dos a cuatro semanas, la dosis puede ajustarse o aumentarse hasta que se obtiene el efecto deseado. Para estados agudos, el ajuste puede producirse a lo largo del transcurso de días, en vez de semanas. Las formas de dosificación divulgadas pueden usarse en tales regímenes de ajuste de la dosis, por ejemplo, dividiendo una forma intacta en subsecciones que pueden tomarse individualmente para conseguir dosis más pequeñas y luego tomarse en subsecciones más grandes o formas intactas para conseguir dosis más grandes. Se usa a menudo ajuste de la dosis, por ejemplo, en la administración de analgésicos tales como opioides para lograr alivio del dolor al tiempo que se mantiene un nivel aceptable de efectos secundarios adversos.

Las formas de dosificación divulgadas pueden usarse en tales regímenes de dosificación que comienzan con, por

ejemplo, la dosis recomendada, y posteriormente tienen dosificaciones reducidas según las necesidades del paciente. Por ejemplo, puede conseguirse un régimen de este tipo administrando una forma de dosificación intacta tal como se divulga en el presente documento y luego dividiendo una forma intacta en subunidades, cada una de las cuales puede tomarse individualmente para conseguir dosis más pequeñas.

La composición según la invención se prepara normalmente en forma de un comprimido. Aunque el comprimido puede adoptar una amplia variedad de conformaciones tal como conocen bien los expertos en la técnica, la conformación preferida es un comprimido oblongo. Tales comprimidos oblongos pueden formarse, por ejemplo, con una composición que incluye un excipiente de liberación controlada y al menos un agente activo y usando punzones superiores e inferiores fijados en una máquina de preparación de comprimidos tal como se conoce en la técnica. En algunos modos de realización, los comprimidos pueden incluir un recubrimiento, tal como, por ejemplo, un recubrimiento inerte que contiene un colorante. Los recubrimientos adecuados incluyen, por ejemplo, polímeros de recubrimiento de película acuosos tales como poli(alcohol vinílico), talco, macrogel y similares, y mezclas de los mismos. Los colorantes adecuados incluyen, por ejemplo, óxidos de hierro, lacas, colorantes naturales y otros colorantes conocidos por los expertos en la técnica. Preferiblemente, un recubrimiento de este tipo no afecta a la cinética de liberación, por ejemplo, el rendimiento de disolución de una forma de dosificación cuando está intacta o cuando se subdivide.

En algunos modos de realización, las formas de dosificación, por ejemplo, comprimidos pueden ser ranurados. Preferiblemente, los comprimidos ranurados o comprimidos no ranurados se rompen con alta precisión de rotura garantizando de ese modo perfiles de liberación coincidentes o proporcionales a partir de cada subdivisión resultante. La precisión de rotura puede determinarse, por ejemplo, evaluando la uniformidad de masa de partes separadas, por ejemplo, biseccionadas, del mismo comprimido. La uniformidad de masa de un comprimido puede determinarse en cuanto a desviación estándar relativa (DER) a partir de la masa media de secciones de comprimido usando el límite de uniformidad de la prueba de la U.S.P. (DER por debajo del 6 %). La figura 5 indica, para las formulaciones a modo de ejemplo tal como se describe en el ejemplo 2, a continuación en el presente documento, que para una formulación de este tipo, la dureza de comprimido mínima necesaria para lograr una uniformidad de masa con una DER por debajo del 6 % es de aproximadamente 110 N.

La ranuración puede tener profundidades variables, por ejemplo, de aproximadamente el 0 % (por ejemplo, sin ranuración) a aproximadamente el 95 % de la profundidad de copa de comprimido. Cada comprimido puede tener una, dos o múltiples ranuras, y/o ranuración en uno o ambos lados del comprimido. Tal como puede observarse en el ejemplo 1, a continuación en el presente documento, la ranuración no afecta sustancialmente a los perfiles de liberación de los comprimidos cuando están intactos o cuando se rompen a lo largo de la ranura.

Las formulaciones pueden tener perfiles *in vitro* tal como se describe en los ejemplos a continuación en el presente documento. Los perfiles de liberación *in vitro* pueden medirse usando el método de paletas de la U.S.P. (aparato de tipo II tal como se describe en U.S.P. XXVI) a 150 revoluciones por minuto, a  $37 \pm 0,5$  °C, en 900 ml de disolución de clorhidrato/cloruro de sodio pH 1,2 (fase de ácido) seguido por una hora en 900 ml de tampón fosfato de sodio monobásico pH 6,0 (fase de tampón). En algunos modos de realización, las formulaciones pueden tener una cinética de liberación mediante la cual, cuando se somete a prueba mediante el método anterior, no más de aproximadamente el 30 % del principio activo se libera en 1 hora tras el inicio del experimento, de aproximadamente el 35 % al 55 % del principio activo se libera en 6 horas, no más de aproximadamente el 80 % del principio activo se libera en 12 horas, y/o no menos de aproximadamente el 80 % del principio activo se libera en 24 horas.

Las formulaciones contempladas en el presente documento pueden alcanzar el estado estacionario, por ejemplo, en promedio, dentro de una población normal, tras aproximadamente la cuarta administración. La razón de pico con respecto a valle producida por tales formulaciones en estado estacionario puede ser de aproximadamente el 60 % a aproximadamente el 100 %.

Las formulaciones descritas en el presente documento son particularmente útiles en la administración de agentes farmacéuticamente activos y sus derivados. Los derivados incluyen profármacos, metabolitos, sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, o similares. Por ejemplo, el término "sales farmacéuticamente aceptables" está reconocido en la técnica y se refiere a las sales de adición de ácido inorgánico y orgánico relativamente no tóxicas de compuestos, incluyendo, por ejemplo, las contenidas en las composiciones de la presente invención.

El término "agente farmacéuticamente activo" se refiere a cualquier resto químico que sea una sustancia biológica, fisiológica o farmacológicamente activa que actúa local o sistémicamente en un sujeto. Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos, también denominados en el presente documento "fármacos", se describen en referencia bibliográfica bien conocidas tales como el Merck Index, el Physicians Desk Reference y The Pharmacological Basis of Therapeutics, e incluyen, sin limitación, medicamentos; vitaminas; complementos minerales; sustancias usadas para el tratamiento, la prevención, el diagnóstico, la cura o la mitigación de una enfermedad o dolencia; sustancias que afectan a la estructura o función del organismo; o profármacos, que se volverán biológicamente activos o más activos tras haberse colocado en un entorno fisiológico.

Las composiciones y formulaciones contempladas en el presente documento pueden incluir uno o más agentes

farmacéuticamente activos. Por ejemplo, una composición puede incluir dos, tres o más agentes farmacéuticamente activos diferentes.

La sustancia farmacéuticamente activa de la invención puede variar ampliamente con el fin de la composición. Se contempla que uno o una pluralidad de diferentes agentes farmacéuticamente activos se incluyan en las formulaciones descritas en el presente documento. Los ejemplos no limitativos de categorías amplias de agentes farmacéuticamente activos útiles incluyen las siguientes características terapéuticas: agentes anabólicos, antiácidos, agentes antiasmáticos, agentes antiolesterolémicos y antilipídicos, anticoagulantes, anticonvulsivos, antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinfecciosos, agentes antiinflamatorios, agentes antimaniacos, antináuseas, agentes antineoplásicos, agentes antiobesidad, agentes antipiréticos y analgésicos, agentes antiespasmódicos, agentes antitrombóticos, agentes antiuricémicos, agentes antianginosos, antihistamínicos, antitusivos, supresores del apetito, productos biológicos, dilatadores cerebrales, dilatadores coronarios, descongestivos, diuréticos, agentes de diagnóstico, agentes eritropoyéticos, expectorantes, sedantes gastrointestinales, agentes hiperglucémicos, hipnóticos, agentes hipoglucémicos, resinas de intercambio iónico, laxantes, complementos minerales, agentes mucolíticos, fármacos neuromusculares, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, sedantes, estimulantes, agentes tiroideos y antitiroideos, relajantes uterinos, vitaminas y profármacos.

Más específicamente, los ejemplos no limitativos de sustancias farmacéuticamente activas útiles incluyen las siguientes categorías terapéuticas: analgésicos, tales como fármacos antiinflamatorios no esteroideos, agonistas de opiáceos y salicilatos; antihistamínicos, tales como bloqueantes de  $H_1$  y bloqueantes de  $H_2$ ; agentes antiinfecciosos, tales como antihelmínticos, antianaerobios, antibióticos, antibióticos de aminoglucósidos, antibióticos antifúngicos, antibióticos de cefalosporina, antibióticos macrólidos, antibióticos  $\beta$ -lactámicos, antibióticos de penicilina, antibióticos de quinolona, antibióticos de sulfonamida, antibióticos de tetraciclina, antimicobacterianos, antimicobacterianos antituberculosis, antiprotozoarios, antiprotozoarios antimalarales, agentes antivirales, agentes antirretrovirales, escabicidas y antiinfecciosos urinarios; agentes antineoplásicos, tales como agentes alquilantes, agentes alquilantes de mostaza de nitrógeno, agentes alquilantes de nitrosourea, antimetabolitos, antimetabolitos análogos de purina, antimetabolitos análogos de pirimidina, antineoplásicos hormonales, antineoplásicos naturales, antineoplásicos naturales de antibióticos y antineoplásicos naturales de alcaloides de la vinca; agentes autónomos, tales como anticolinérgicos, anticolinérgicos antimuscarínicos, alcaloides del cornezuelo del centeno, parasimpatomiméticos, parasimpatomiméticos agonistas colinérgicos, parasimpatomiméticos inhibidores de colinesterasa, simpatolíticos, simpatolíticos  $\alpha$ -bloqueantes, simpatolíticos  $\beta$ -bloqueantes, simpatomiméticos y simpatomiméticos agonistas adrenérgicos; agentes cardiovasculares, tales como antianginosos, antianginosos  $\beta$ -bloqueantes, antianginosos bloqueantes de canales de calcio, antianginosos de nitrato, antiarrítmicos, antiarrítmicos de glicósidos cardiacos, antiarrítmicos de clase I, antiarrítmicos de clase II, antiarrítmicos de clase III, antiarrítmicos de clase IV, agentes antihipertensivos, antihipertensivos  $\alpha$ -bloqueantes, antihipertensivos inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), antihipertensivos  $\beta$ -bloqueantes, antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio, antihipertensivos adrenérgicos de acción central, agentes antihipertensivos diuréticos, antihipertensivos vasodilatadores periféricos, antilipémicos, antilipémicos secuestrantes de ácidos biliares, inhibidores de HMG-COA reductasa, antilipémicos, inótropos, inótropos de glicósidos cardiacos y agentes trombolíticos; agentes dermatológicos, tales como antihistamínicos, agentes antiinflamatorios, agentes antiinflamatorios de corticosteroides; agentes electrolíticos y renales, tales como agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, diuréticos, diuréticos inhibidores de anhidrasa carbónica, diuréticos del asa, diuréticos osmóticos, diuréticos ahorradores de potasio, diuréticos de tiazida, reemplazadores de electrolitos y agentes uricosúricos; enzimas, tales como enzimas pancreáticas y enzimas trombolíticas; agentes gastrointestinales, tales como antidiarreicos, antieméticos, agentes antiinflamatorios gastrointestinales, agentes antiinflamatorios gastrointestinales de salicilato, agentes antiúlceras de antiácido, agentes antiúlceras inhibidores de la bomba de ácido gástrico, agentes antiúlceras de la mucosa gástrica, agentes antiúlceras bloqueantes de  $H_2$ , agentes colestilíticos, digestivos, eméticos, laxantes y ablandadores de las heces, y agentes procinéticos; agentes hematológicos, tales como agentes antianemia, agentes antianemia hemopoyéticos, agentes de coagulación, anticoagulantes, agentes de coagulación hemostáticos, agentes de coagulación inhibidores de las plaquetas, agentes de coagulación de enzimas trombolíticas y expansores del volumen de plasma; hormonas y modificadores de hormonas, tales como abortivos, agentes adrenérgicos, agentes adrenérgicos de corticosteroides, andrógenos, antiandrógenos, agentes antidiabéticos, agentes antidiabéticos de sulfonilurea, agentes antihipoglucémicos, anticonceptivos orales, anticonceptivos de progestina, estrógeno, agentes de fecundidad, oxitócicos, agentes paratiroides, hormonas hipofisarias, progestinas, agentes antitiroideos, hormonas tiroideas y tocolíticos; agentes inmunobiológicos, tales como inmunoglobulinas, inmunosupresores, toxoides y vacunas; anestésicos locales, tales como anestésicos locales de amida y anestésicos locales de éster; agentes musculoesqueléticos, tales como agentes antiinflamatorios antigota, agentes antiinflamatorios de corticosteroides, agentes antiinflamatorios de compuestos de oro, agentes antiinflamatorios inmunosupresores, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), agentes antiinflamatorios de salicilato, relajantes del músculo esquelético, relajantes del músculo esquelético bloqueantes neuromusculares y relajantes del músculo esquelético bloqueantes neuromusculares inversos; agentes neurológicos, tales como anticonvulsivos, anticonvulsivos de barbitúricos, anticonvulsivos de benzodiazepina, agentes antimigrañosos, agentes antiparkinsonianos, agentes antivértigo, agonistas de opiáceos y antagonistas de opiáceos; agentes sicotrópicos, tales como antidepresivos, antidepresivos heterocíclicos, inhibidores de monoamina oxidasa (MAOI), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), antidepresivos tricíclicos, antimaníacos, antipsicóticos,

- antipsicóticos de fenotiazina, ansiolíticos, sedantes e hipnóticos, sedantes e hipnóticos de barbitúricos, ansiolíticos de benzodiazepina, sedantes e hipnóticos, y psicoestimulantes; agentes respiratorios, tales como antitusivos, broncodilatadores, broncodilatadores agonistas adrenérgicos, broncodilatadores antimuscarínicos, expectorantes, agentes mucolíticos, agentes antiinflamatorios respiratorios y agentes antiinflamatorios de corticosteroides respiratorios; agentes de toxicología, tales como antidotos, agentes quelantes/antagonistas de metales pesados, agentes para el consumo de sustancias, agentes disuasorios del consumo de sustancias y agentes contra la abstinencia del consumo de sustancias; minerales; y vitaminas, tales como vitamina A, vitamina B, vitamina C, vitamina D, vitamina E y vitamina K.
- Las clases preferidas de agentes farmacéuticamente activos útiles de las categorías anteriores incluyen: (1) analgésicos de fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tales como diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno y naproxeno; (2) analgésicos agonistas de opiáceos, tales como codeína, fentanilo, tramadol, hidromorfona y morfina; (3) analgésicos de salicilato, tales como aspirina; (4) antihistamínicos bloqueantes de H<sub>1</sub>, tales como clemastina y terfenadina; (5) antihistamínicos bloqueantes de H<sub>2</sub>, tales como cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina; (6) agentes antiinfecciosos, tales como mupirocina; (7) antiinfecciosos anaerobios, tales como cloranfenicol y clindamicina; (8) antiinfecciosos de antibióticos antifúngicos, tales como anfotericina b, clotrimazol, fluconazol y ketoconazol; (9) antiinfecciosos de antibióticos macrólidos, tales como azitromicina y eritromicina; (10) antiinfecciosos de antibióticos β-lactámicos misceláneos, tales como aztreonam e imipenem; (11) antiinfecciosos de antibióticos de penicilina, tales como nafcilina, oxacilina, penicilina G y penicilina V; (12) antiinfecciosos de antibióticos de quinolona, tales como ciprofloxacino y norfloxacino; (13) antiinfecciosos de antibióticos de tetraciclina, tales como doxiciclina, minociclina y tetraciclina; (14) antiinfecciosos de antimicobacterianos antituberculosis tales como isoniazida (INH) y rifampina; (15) antiinfecciosos antiprotozoarios, tales como atovaquona y dapsona; (16) antiinfecciosos antiprotozoarios antimalariales, tales como cloroquina y pirimetamina; (17) antiinfecciosos antirretrovirales, tales como ritonavir y zidovudina; (18) agentes antiinfecciosos antivirales, tales como aciclovir, ganciclovir, interferón alfa y rimantadina; (19) agentes antineoplásicos alquilantes, tales como carboplatino y cisplatino; (20) agentes antineoplásicos alquilantes de nitrosourea, tales como carmustina (BCNU); (21) agentes antineoplásicos antimetabolitos, tales como metotrexato; (22) agentes antineoplásicos antimetabolitos análogos de pirimidina, tales como fluorouracilo (5-FU) y gemcitabina; (23) antineoplásicos hormonales, tales como goserelina, leuprolida y tamoxifeno; (24) antineoplásicos naturales, tales como aldesleucina, interleucina-2, docetaxel, etopósido (VP-16), interferón alfa, paclitaxel y tretinoína (ATRA); (25) antineoplásicos naturales de antibióticos, tales como bleomicina, dactinomicina, daunorubicina, doxorubicina y mitomicina; (26) antineoplásicos naturales de alcaloides de la vinca, tales como vinblastina y vincristina; (27) agentes autónomos, tales como nicotina; (28) agentes autónomos anticolinérgicos, tales como benzatropina y trihexifenidilo; (29) agentes autónomos anticolinérgicos antimuscarínicos, tales como atropina y oxibutinina; (30) agentes autónomos de alcaloides del cornezuelo del centeno, tales como bromocriptina; (31) parasimpatomiméticos agonistas colinérgicos, tales como pilocarpina; (32) parasimpatomiméticos inhibidores de colinesterasa, tales como piridostigmina; (33) simpatolíticos α-bloqueantes, tales como prazosina; (34) simpatolíticos 9-bloqueantes, tales como atenolol; (35) simpatomiméticos agonistas adrenérgicos, tales como albuterol y dobutamina; (36) agentes cardiovasculares, tales como aspirina; (37) antianginosos i-bloqueantes, tales como atenolol y propranolol; (38) antianginosos bloqueantes de canales de calcio, tales como nifedipino y verapamilo; (39) antianginosos de nitrato, tales como dinitrato de isosorbida (ISDN); (40) antiarrítmicos de glicósidos cardiacos, tales como digoxina, (41) antiarrítmicos de clase I, tales como lidocaína, mexiletina, fenitoina, procainamida y quinidina; (42) antiarrítmicos de clase II, tales como atenolol, metoprolol, propranolol y timolol; (43) antiarrítmicos de clase III, tales como amiodarona; (44) antiarrítmicos de clase IV, tales como diltiazem y verapamilo; (45) antihipertensivos α-bloqueantes, tales como prazosina; (46) antihipertensivos de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina (inhibidores de ACE), tales como captopril y enalapril; (47) antihipertensivos β-bloqueantes, tales como atenolol, metoprolol, nadolol y propanolol; (48) agentes antihipertensivos bloqueantes de canales de calcio, tales como diltiazem y nifedipino; (49) antihipertensivos adrenérgicos de acción central, tales como clonidina y metildopa; (50) agentes antihipertensivos diuréticos, tales como amilorida, furosemida, hidroclorotiazida (HCTZ) y espironolactona; (51) antihipertensivos vasodilatadores periféricos, tales como hidralazina y minoxidil; (52) antilipémicos, tales como gemfibrozilo y probucol; (53) antilipémicos secuestrantes de ácidos biliares, tales como colestiramina; (54) antilipémicos inhibidores de HMG-CoA reductasa, tales como lovastatina y pravastatina; (55) inótropos, tales como amrinona, dobutamina y dopamina; (56) inótropos de glicósidos cardiacos, tales como digoxina; (57) agentes trombolíticos, tales como alteplasa (TPA), anistreplasa, estreptocinasa y urocinasa; (58) agentes dermatológicos, tales como colchicina, isotretinoína, metotrexato, minoxidil, tretinoína (ATRA); (59) agentes antiinflamatorios de corticosteroides dermatológicos, tales como betametasona y dexametasona; (60) antiinfecciosos antifúngicos, tales como anfotericina B, clotrimazol, miconazol y nistatina; (61) antiinfecciosos antivirales, tales como aciclovir; (62) antineoplásicos, tales como fluorouracilo (5-FU); (63) agentes electrolíticos y renales, tales como lactulosa; (64) diuréticos del asa, tales como furosemida; (65) diuréticos ahorradores de potasio, tales como triamtereno; (66) diuréticos de tiazida, tales como hidroclorotiazida (HCTZ); (67) agentes uricosúricos, tales como probenecid; (68) enzimas tales como ARNasa y ADNasa; (69) enzimas trombolíticas, tales como alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa y urocinasa; (70) antieméticos, tales como proclorperazina; (71) agentes antiinflamatorios gastrointestinales de salicilato, tales como sulfasalazina; (72) agentes antiúlceras inhibidores de la bomba de ácido gástrico, tales como omeprazol; (73) agentes antiúlceras bloqueantes de H<sub>2</sub>, tales como cimetidina, famotidina, nizatidina y ranitidina; (74) digestivos, tales como pancrelipasa; (75) agentes procinéticos, tales como eritromicina; (76) fentanilo; (77) agentes antianemia hematopoyéticos, tales como eritropoyetina, filgrastim (G-CSF) y sargramostim (GM-CSF); (78) agentes de coagulación, tales como factores

antihemofílicos 1-10 (AHF 1-10); (79) anticoagulantes, tales como warfarina; (80) agentes de coagulación de enzimas trombolíticas, tales como alteplasa, anistreplasa, estreptocinasa y urocinasa; (81) hormonas y modificadores de hormonas, tales como bromocriptina; (82) abortivos, tales como metotrexato; (83) agentes antidiabéticos, tales como insulina; (84) anticonceptivos orales, tales como estrógeno y progestina; (85) anticonceptivos de progestina, tales como levonorgestrel y norgestrel; (86) estrógenos tales como estrógenos conjugados, dietilestilbestrol (DES), estrógeno (estradiol, estrona y estropipato); (87) agentes de fecundidad, tales como clomifeno, gonadotropia coriónica humana (HCG) y menotropinas; (88) agentes paratiroideos tales como calcitonina; (89) hormonas hipofisarias, tales como desmopresina, goserelina, oxitocina y vasopresina (ADH); (90) progestinas, tales como medroxiprogesterona, noretindrona y progesterona; (91) hormonas tiroideas, tales como levotiroxina; (92) agentes inmunobiológicos, tales como interferón beta-1b e interferón gamma-1b; (93) inmunoglobulinas, tales como inmunoglobulina IM, IMiG, iGiM e inmunoglobulina IV, iViG, iGiV; (94) anestésicos locales de amida, tales como lidocaína; (95) anestésicos locales de éster, tales como benzocaína y procaína; (96) agentes antiinflamatorios de corticosteroides musculoesqueléticos, tales como beclometasona, betametasona, cortisona, dexametasona, hidrocortisona y prednisona; (97) inmunosupresores antiinflamatorios musculoesqueléticos, tales como azatioprina, ciclofosfamida y metotrexato; (98) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) musculoesqueléticos, tal como diclofenaco, ibuprofeno, ketoprofeno, ketorolaco y naproxeno; (99) relajantes del músculo esquelético, tales como baclofeno, ciclobenzaprina y diazepam; (100) relajantes del músculo esquelético bloqueantes neuromusculares inversos, tales como piridostigmina; (101) agentes neurológicos, tales como nimodipino, riluzol, tacrina, trazodona y ticlopidina; (102) anticonvulsivos, tales como carbamazepina, gabapentina, lamotrigina, fenitoína y ácido valproico; (103) anticonvulsivos de barbitúricos, tales como fenobarbital y primidona; (104) anticonvulsivos de benzodiazepina, tales como clonazepam, diazepam y lorazepam; (105) agentes antiparkinsonianos, tales como bromocriptina, levodopa, carbidopa y pergolida; (106) agentes antivértigo, tales como meclizina; (107) agonistas de opiáceos, tales como codeína, fentanilo, hidromorfona, metadona, tramadol y morfina; (108) antagonistas de opiáceos, tales como naloxona; (109) agentes antiglaucoma  $\beta$ -bloqueantes, tales como timolol; (110) agentes antiglaucoma mióticos, tales como pilocarpina; (111) antiinfecciosos de aminoglicósidos oftálmicos, tales como gentamicina, neomicina y tobramicina; (112) antiinfecciosos de quinolona oftálmicos, tales como ciprofloxacino, norfloxacino y ofloxacino; (113) agentes antiinflamatorios de corticosteroides oftálmicos, tales como dexametasona y prednisolona; (114) fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) oftálmicos, tales como diclofenaco; (115) antipsicóticos, tales como clozapina, haloperidol y risperidona; (116) ansiolíticos de benzodiazepina, sedantes e hipnóticos, tales como clonazepam, diazepam, lorazepam, oxazepam y prazepam; (117) psicoestimulantes, tales como metilfenidato y pemolina; (118) antitusivos, tales como codeína; (119) broncodilatadores, tales como teofilina; (120) broncodilatadores agonistas adrenérgicos, tales como albuterol; (121) agentes antiinflamatorios de corticosteroides respiratorios, tales como dexametasona; (122) antidotos, tales como flumazenil y naloxona; (123) agentes quelantes/antagonistas de metales pesados, tales como penicilamina; (124) agentes disuasorios del consumo de sustancias, tales como disulfiram, naltrexona y nicotina; (125) agentes contra la abstinencia del consumo de sustancias, tales como bromocriptina; (126) minerales, tales como hierro, calcio y magnesio; (127) compuestos de vitamina B, tales como cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>) y niacina (vitamina B<sub>3</sub>); (128) compuestos de vitamina C, tales como ácido ascórbico; (129) compuestos de vitamina D, tales como calcitriol y (130) fármacos de tipo histamina tales como clorhidrato de betahistina.

En algunos modos de realización, las composiciones divulgadas en el presente documento incluyen más de aproximadamente el 15 % de principio farmacéuticamente activo en peso, por ejemplo, entre aproximadamente el 15 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 60 %, o entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 55 % en peso. En otros modos de realización, las composiciones contempladas en el presente documento pueden incluir más de aproximadamente el 15 % en peso de excipiente de liberación controlada tal como almidón con alto contenido en amilosa reticulado, por ejemplo, entre aproximadamente el 15 % y aproximadamente el 85 %, o aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 85 %, o aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 60 %, o aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 50 %, o aproximadamente el 30 % y aproximadamente el 50 % en peso. La composición según la invención comprende preferiblemente de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 50 % en peso, más preferiblemente, de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % de principio activo y de aproximadamente el 20 % al 60 % en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 25 % a aproximadamente el 50 % en peso de excipiente de liberación controlada. En un modo de realización particular, esta invención se refiere a una composición que comprende de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 50 % en peso de principio activo y de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % en peso de almidón con alto contenido en amilosa reticulado.

Los excipientes de liberación controlada contemplados en el presente documento pueden variar en gran medida tal como conoce bien un experto en la técnica, siempre que una formulación que incluye un excipiente tenga las propiedades de liberación y/o acción terapéutica divulgadas. Los excipientes de liberación controlada pueden incluir almidones reticulados, hidrogeles, celulosas y/o polímeros, y otros excipientes de liberación controlada conocidos por los expertos en la técnica.

En un modo de realización, el excipiente de liberación controlada comprende preferiblemente un almidón con alto contenido en amilosa reticulado, por ejemplo, en el que el almidón con alto contenido en amilosa reticulado está reticulado con oxicloruro de fósforo y/o comprende cadenas laterales de hidroxipropilo. Un excipiente adecuado ha sido desarrollado por y está disponible comercialmente de Labopharm, Inc., Laval, Canadá, con la marca comercial

CONTRAMID®. La síntesis del excipiente CONTRAMID® se describe, por ejemplo, en la patente estadounidense n.º 6.607.748, incorporada por el presente documento como referencia en su totalidad para todos los fines. Las composiciones contempladas en el presente documento pueden incluir almidón con alto contenido en amilosa reticulado junto con uno o más excipientes de liberación controlada adicionales.

La reticulación del almidón representa un método poderoso para modificar el almidón. Habitualmente, los gránulos de almidón se reticulan para aumentar la resistencia de la pasta a la cizalladura o el calor. Tales almidones químicamente reticulados proporcionan una textura suave deseable y presentan estabilidad a la viscosidad a lo largo de todas las operaciones de procesamiento y la vida útil de almacenamiento normal. En algunos modos de realización, el almidón con alto contenido en amilosa reticulado, tal como se contempla en el presente documento, puede gelatinizarse tras la reticulación. En un modo de realización preferido, la reticulación del almidón con alto contenido en amilosa puede incluir modificación química adicional (por ejemplo, hidroxipropilación) antes de la gelatinización.

La reticulación de almidón con alto contenido en amilosa puede realizarse según procedimientos descritos en la técnica. Por ejemplo, la reticulación de la amilosa puede llevarse a cabo de la manera descrita en Mateescu [BIOCHEMIE 60: 535-537 (1978)] haciendo reaccionar amilosa con epiclorhidrina en un medio alcalino. De la misma manera, el almidón también puede reticularse con un reactivo seleccionado del grupo que consiste en epiclorhidrina, anhídrido de ácido adípico, trimetafosfato de sodio y oxiclورو de fósforo u otros agentes de reticulación incluyendo, pero sin limitarse a, 2,3-dibromopropanol, anhídridos mixtos lineales de ácidos acético y carboxílico di- o tribásico, vinilsulfona, diepóxidos, cloruro cianúrico, hexahidro-1,3,5-trisacriloil-s-triazina, diisocianato de hexametileno, 2,4-diisocianato de tolueno, N,N-metilenbisacrilamida, N,N'-bis(hidroximetil)etilenurea, anhídridos de ácido carbónico-carboxílico mixtos, imidazolidas de ácidos carbónico y carboxílico polibásico, sales de imidazolio de ácidos carboxílicos polibásicos y derivados de guanidina de ácidos policarboxílicos. Las condiciones de reacción empleadas variarán con el tipo y la cantidad del agente de reticulación que se usa, así como la concentración de base, la cantidad y el tipo de almidón.

Se contempla que puedan usarse almidones que contienen más de aproximadamente el 40 % p/p de amilosa para formar almidón con alto contenido en amilosa reticulado, por ejemplo, almidón de guisante y guisante rugoso, almidón de judía, almidón de tapioca o patata híbrido o genéticamente modificado, o cualquier otro almidón de raíz, tubérculo o cereal. Preferiblemente, se usa almidón con alto contenido en amilosa que contiene aproximadamente el 70 % p/p de amilosa como material de base. Por ejemplo, puede usarse almidón con alto contenido en amilosa, Cerestar AmiloGel 03003 (Cerestar U.S.A. Inc.). En determinadas formulaciones, el excipiente comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado que comprende entre aproximadamente el 65 % y aproximadamente el 75 % en peso de amilosa reticulada con oxiclورو de fósforo.

La composición farmacéutica según la invención también puede comprender opcionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables. Tales aditivos pueden incluir, por ejemplo, azúcares, tales como lactosa, glucosa y sacarosa; otros almidones, tales como almidón de maíz y almidón de patata; celulosa, y sus derivados, tales como carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa y acetato de celulosa; tragacanto en polvo; malta; gelatina; talco; glicoles, tales como propilenglicol; polioles, tales como glicerina, sorbitol, manitol y polietilenglicol; ésteres, tales como oleato de etilo y laurato de etilo; agar; agentes tamponantes, tales como hidróxido de magnesio e hidróxido de aluminio; ácido algínico; y otras sustancias compatibles no tóxicas empleadas en formulaciones farmacéuticas. Tales aditivos pueden incluir también colorantes y/o aditivos de enmascaramiento del sabor.

Por ejemplo, las composiciones divulgadas en el presente documento pueden incluir uno cualquiera de una mezcla de un agente de unión, un agente solubilizante, un agente acidificante, un agente de formación de poros, un lubricante, un deslizante, tal como conocen bien los expertos en la técnica. Los aditivos farmacéuticos preferidos que se usan para proporcionar una composición según la invención pueden incluir, por ejemplo, agentes de unión que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, fosfato de dicalcio, fosfato de calcio, celulosa microcristalina, almidón o similares, agentes solubilizantes tales como povidona, cloruro de cetilpiridinio, o similares, agentes acidificantes tales como ácido algínico, ácido cítrico, ácido succínico, ácido biliar o similares, un agente de formación de poros tal como sacarosa, lactosa, manitol o similares, lubricantes tales como estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, aceites vegetales hidrogenados o similares y/o deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal, talco o similares. Por supuesto, pueden incluirse otros aditivos bien conocidos por los expertos en la técnica en la composición según la invención sin apartarse del alcance y el espíritu de la presente invención.

Por ejemplo, en un modo de realización, la composición puede comprender de aproximadamente el 10 % al 50 % en peso de principio activo, por ejemplo, tramadol, paracetamol, betahistina, de aproximadamente el 20 % al 60 % en peso de almidón con alto contenido en amilosa reticulado (por ejemplo, almidón con alto contenido en amilosa reticulado CONTRAMID®), de aproximadamente el 10 % al 25 % en peso de hidroxipropilmetilcelulosa, de aproximadamente el 1 % al 5 % en peso de estearilfumarato de sodio y hasta aproximadamente el 1 por ciento en peso de dióxido de silicio coloidal.

En un protocolo de formulación a modo de ejemplo para producir un lote de 5 kg de una formulación de liberación

sostenida a modo de ejemplo que contiene trazodona, se pesan individualmente excipiente CONTRAMID®, hidroxipropilmetilcelulosa, trazodona HCl y estearilfumarato de sodio y se tamizan a través de un filtro de 30 de malla. Se pesa dióxido de silicio coloidal y se combina previamente con CONTRAMID®, se tamiza a través de un filtro de 30 de malla y se combina durante 10-30 segundos, por ejemplo, 15 segundos para producir una combinación previa. Se combinan hidroxipropilmetilcelulosa, trazodona y el Contramid®-dióxido de silicio coloidal combinados previamente, y se combinan durante 5-10 minutos, por ejemplo, 7 minutos, para producir una combinación a granel. Se combina una pequeña porción de la combinación a granel resultante con el estearilfumarato de sodio y se combinan durante 20-60 segundos, por ejemplo, 30 segundos. Se combina la combinación de estearilfumarato de sodio resultante con la combinación a granel residual, y se combina la mezcla resultante durante aproximadamente 2-6 minutos, por ejemplo, 4 minutos. Se comprime la combinación final para dar comprimidos usando una presión de compresión de 27 kN. Se forman comprimidos oblongos usando un punzón cóncavo convencional de comprimidos oblongos.

La invención se ilustrará ahora por medio de los siguientes ejemplos que se facilitan para el fin de ilustración sólo y sin ninguna intención de limitar el alcance de la presente invención.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

Se preparó una formulación de liberación sostenida que contenía 300 mg de trazodona (denominada formulación 1) que tenía la composición expuesta en la TABLA 1.

TABLA 1 - Formulación 1

Componentes	Comprimido (mg)	Comprimido, %
Excipiente CONTRAMID®	200	32,1
Trazodona HCl	300	48,2
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	100	16,1
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5
Estearilfumarato de sodio	9	1,4
Opadry II, Pink 85F94306	10,4	1,7
Total	622,4	100

Se comprimió la formulación 1 para dar comprimidos y se analizó. Se midió tal como sigue la cinética de liberación *in vitro* de la forma de dosificación intacta y formas de dosificación subdivididas (biseccionadas) creadas rompiendo la forma de dosificación intacta en dos.

En resumen, se midió la cinética de liberación *in vitro* de la formulación 1 usando el método de paletas de la U.S.P. (aparato de tipo II tal como se describe en la U.S.P. XXVI) a 150 revoluciones por minuto, a  $37 \pm 0,5$  °C, en 900 ml de disolución de clorhidrato/cloruro de sodio pH 1,2 (fase de ácido) seguido por una hora en 900 ml de tampón fosfato de sodio monobásico pH 6,0 (fase de tampón). Los perfiles de disolución *in vitro*, tal como se muestra en la figura 2, muestran que en esta formulación, los perfiles de liberación del comprimido tanto intacto como biseccionado tienen un perfil de similitud de 73,9 y un factor de diferencia de 6,1.

Además, se midió el efecto de diferentes profundidades de ranura sobre la cinética de liberación. En las figuras 3 y 4 se muestra la cinética de liberación *in vitro* de dos formas del comprimido que tienen un 23% de ranuración y un 95% de ranuración, respectivamente. Las figuras 3 y 4 demuestran que el perfil de liberación *in vitro* de esta formulación (o bien del comprimido intacto o bien el comprimido subdividido creado rompiendo el comprimido intacto a lo largo de la ranura) no se ve sustancialmente afectado por la profundidad de ranuración.

### Ejemplo 2

Se preparó una formulación de liberación sostenida que contenía 150 mg de trazodona (denominada formulación 2) que tenía la composición expuesta en la TABLA 2.

TABLA 2 - Formulación 2

Componentes	Comprimido (mg)	Comprimido, %
Excipiente CONTRAMID®	252	46,8
Trazodona HCl	150	27,8
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	126	23,4
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5

Estearilfumarato de sodio	8	1,5
Total	540	100

Se comprimió la formulación 2 para dar comprimidos. Las pruebas de uniformidad de masa sobre estas formulaciones usando el límite de uniformidad de la prueba de la U.S.P. para lograr una DER por debajo del 6% indican que la dureza de comprimido mínima necesaria para lograr la uniformidad de masa es de aproximadamente 110 N (véase la figura 5).

Se midió tal como se describe en el ejemplo 1 la cinética de liberación *in vitro* de la forma de dosificación intacta y las formas de dosificación subdivididas (biseccionadas) rompiendo la forma de dosificación intacta en dos. Los perfiles de disolución *in vitro*, tal como se muestra en la figura 6, muestran que en esta formulación, los perfiles de liberación para el comprimido tanto intacto como biseccionado tienen un perfil de similitud de 73,4 y un factor de diferencia de 6,4.

### Ejemplo 3

Se preparó una formulación de liberación sostenida que contenía 300 mg de tramadol (denominada formulación 3) que tenía la composición expuesta en la TABLA 3.

TABLA 3 - Formulación 3

Componentes	Comprimido (mg)	Comprimido, %
Excipiente CONTRAMID®	200	32,7
Tramadol HCl	300	49,0
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	100	16,3
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5
Estearilfumarato de sodio	9	1,5
Total	612	100

Se comprimió la formulación anterior para dar comprimidos. Se midió tal como sigue la cinética de liberación *in vitro* de la forma de dosificación intacta y las formas de dosificación subdivididas (biseccionadas) creadas rompiendo la forma de dosificación intacta en dos. En resumen, se midió la cinética de liberación *in vitro* de los comprimidos intacto y biseccionado usando el método de cesta de la U.S.P. (aparato de tipo I tal como se describe en la U.S.P. XXVI) a 100 revoluciones por minuto, a  $37 \pm 0,5$  °C, en 900 ml de tampón fosfato de sodio monobásico pH 6,8. Los perfiles de disolución *in vitro*, tal como se muestra en la figura 7, muestran que en esta formulación, los perfiles de liberación para el comprimido tanto intacto como biseccionado tienen un perfil de similitud de 58,3 y un factor de diferencia de 14,2.

### Ejemplo 4

Puede prepararse una formulación de liberación sostenida que contiene 300 mg de paracetamol (denominada formulación 4) que tiene la composición expuesta en la TABLA 4.

TABLA 4 - Formulación 4

Componentes	Comprimido (mg)	Comprimido, %
Excipiente CONTRAMID®	200	32,1
Paracetamol	300	48,2
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	100	16,1
Dióxido de silicio coloidal	3	0,5
Estearilfumarato de sodio	9	1,4
Total	612	100

Se contempla que con esta formulación, cuando se comprime para dar comprimidos, las formas de dosificación intacta y biseccionada presentarán una cinética de liberación *in vitro* sustancialmente similar.

### Ejemplo 5

Puede prepararse una formulación de liberación sostenida que contiene 48 mg de betahistina (denominada formulación 5) que tiene la composición expuesta en la TABLA 5.

TABLA 5 - Formulación 5

ES 2 620 293 T3

Componentes	Comprimido (mg)	Comprimido, %
Excipiente CONTRAMID®	168	54,90
Betahistina HCl	48	15,69
Hidroxipropilmetilcelulosa K100M	84	27,45
Dióxido de silicio coloidal	1,5	0,49
Estearilfumarato de sodio	4,5	1,47
Total	306	100,00

Se contempla que con esta formulación, cuando se comprime para dar comprimidos, las formas de dosificación intacta y biseccionada presentarán una cinética de liberación *in vitro* sustancialmente similar.

**REIVINDICACIONES**

1. Composición farmacéutica de liberación sostenida monolítica, sólida, comprendiendo la composición:
  - 5 a. una matriz de liberación sostenida que tiene una superficie accesible al disolvente, en la que la matriz comprende almidón con alto contenido en amilosa reticulado;
  - b. una cantidad eficaz de al menos un agente farmacéuticamente activo dispuesto dentro de la matriz; y
  - 10 c. un aditivo farmacéutico seleccionado del grupo que consiste en un agente de unión, un agente solubilizante, un agente acidificante, un agente de formación de poros, un lubricante y un deslizante, en la que la composición tiene una dureza de 110 N a 350 N,
  - 15 en la que la composición presenta sustancialmente la misma cinética de liberación cuando la composición se rompe para crear una nueva superficie accesible al disolvente, y en la que la composición comprende de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del principio activo y de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del almidón.
- 20 2. Composición según la reivindicación 1, en la que la dureza está en el intervalo de 110 N a 180 N o de 220 N a 260 N.
- 25 3. Composición según la reivindicación 2, en la que la dureza está en el intervalo de 140 N a 180 N.
4. Composición según la reivindicación 1, en la que la dureza es de 110 N, 120 N o 140 N.
5. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que la superficie accesible al disolvente define una ranura que permite que la composición se fracture a lo largo de la ranura para producir al menos dos subunidades teniendo cada una una nueva superficie accesible al disolvente.
- 30 6. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la nueva superficie accesible al disolvente es capaz de formar una barrera tras el contacto con un disolvente.
- 35 7. Forma de dosificación sólida de liberación sostenida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la composición libera el agente activo durante al menos aproximadamente 12 horas.
8. Forma de dosificación sólida de liberación sostenida según la reivindicación 7, en la que la composición libera el agente activo durante al menos aproximadamente 18 horas.
- 40 9. Forma de dosificación sólida de liberación sostenida según la reivindicación 7, en la que la composición libera el agente activo durante al menos aproximadamente 24 horas.
- 45 10. Composición según la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 50 % en peso del principio activo y de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 50 % en peso del almidón.
- 50 11. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el almidón está reticulado con oxiclورو de fósforo.
12. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el almidón comprende cadenas laterales de hidroxipropilo.
- 55 13. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en la que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en un antidepresivo o un analgésico.
14. Composición según la reivindicación 13, en la que el antidepresivo es trazodona.
- 60 15. Composición según la reivindicación 13, en la que el analgésico es tramadol, paracetamol o una combinación de los mismos.
16. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el agente de unión es hidroxipropilmetilcelulosa.
- 65 17. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el lubricante es estearilfumarato de sodio.

18. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que el deslizante es dióxido de silicio coloidal.
- 5 19. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición está en forma de un comprimido.
20. Composición según la reivindicación 19, en la que el comprimido tiene una ranura.
- 10 21. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, en la que la composición está en forma de un comprimido oblongo.
22. Composición según la reivindicación 21, en la que el comprimido oblongo tiene una ranura.
- 15 23. Composición según la reivindicación 20 o 22, en la que la composición, cuando se fractura a lo largo de la ranura crea una nueva superficie accesible al disolvente.
24. Composición según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, para su uso en el tratamiento de un mamífero.
- 20

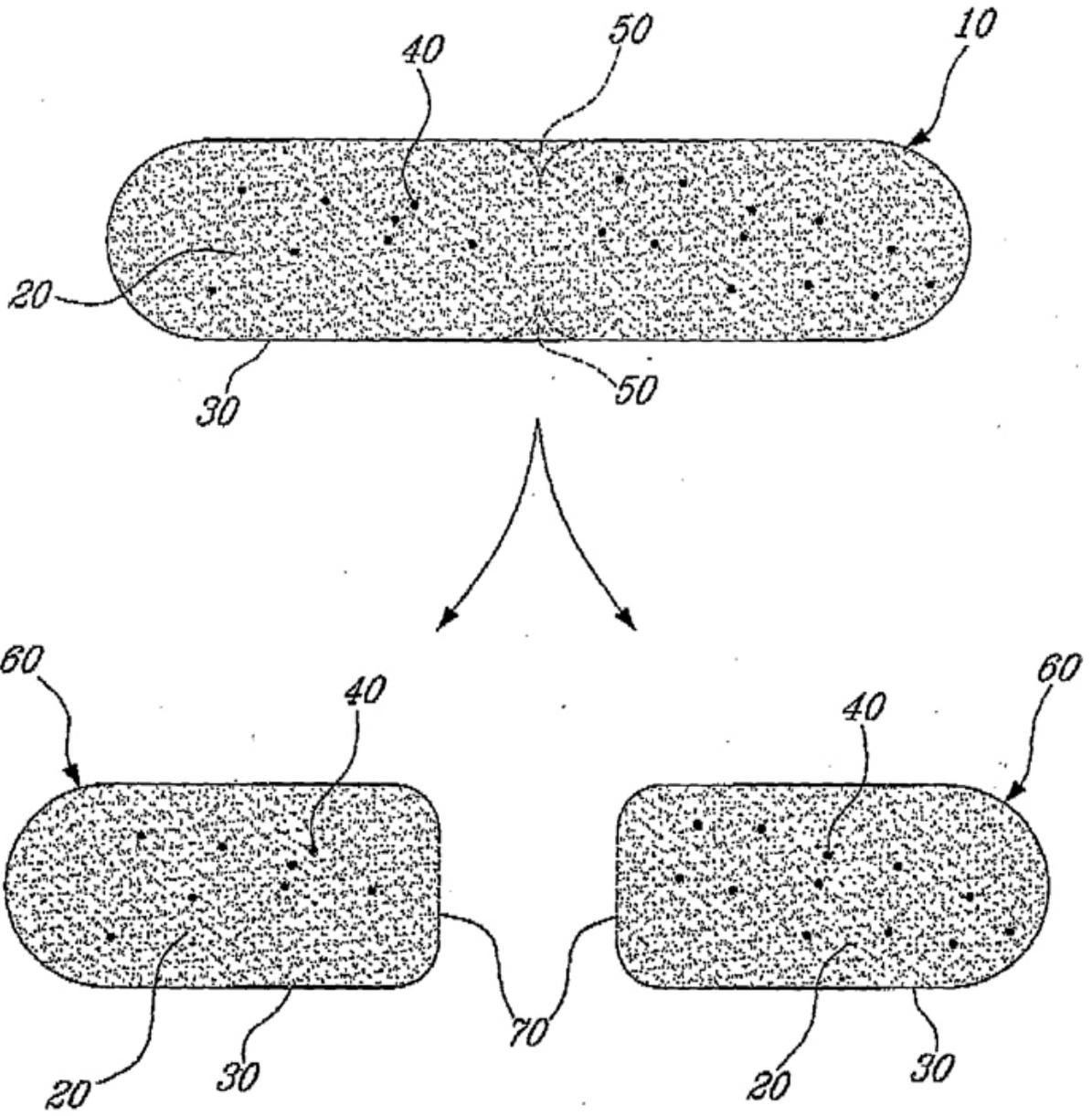
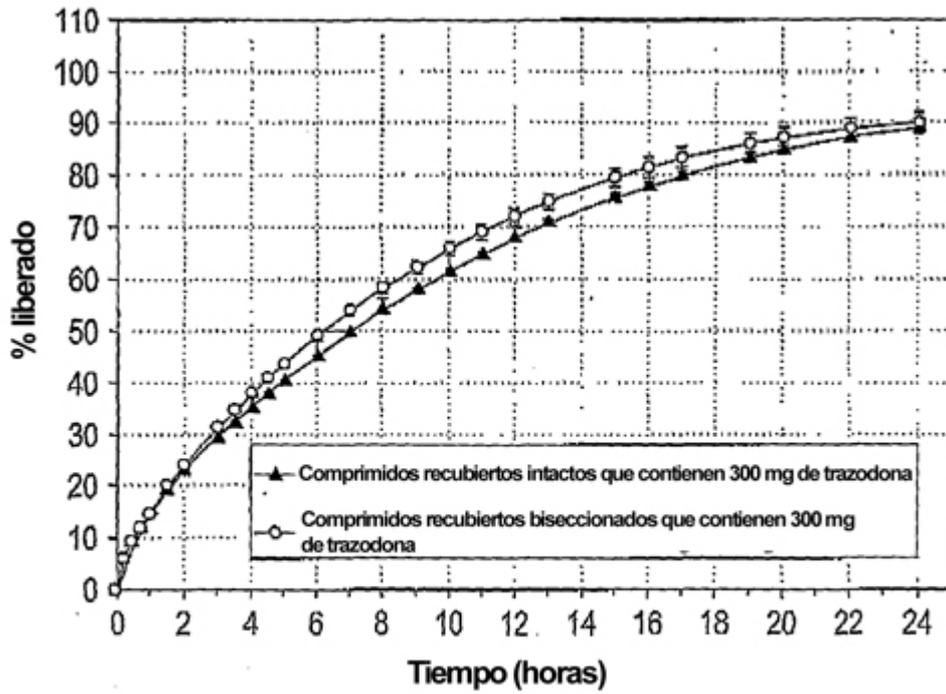
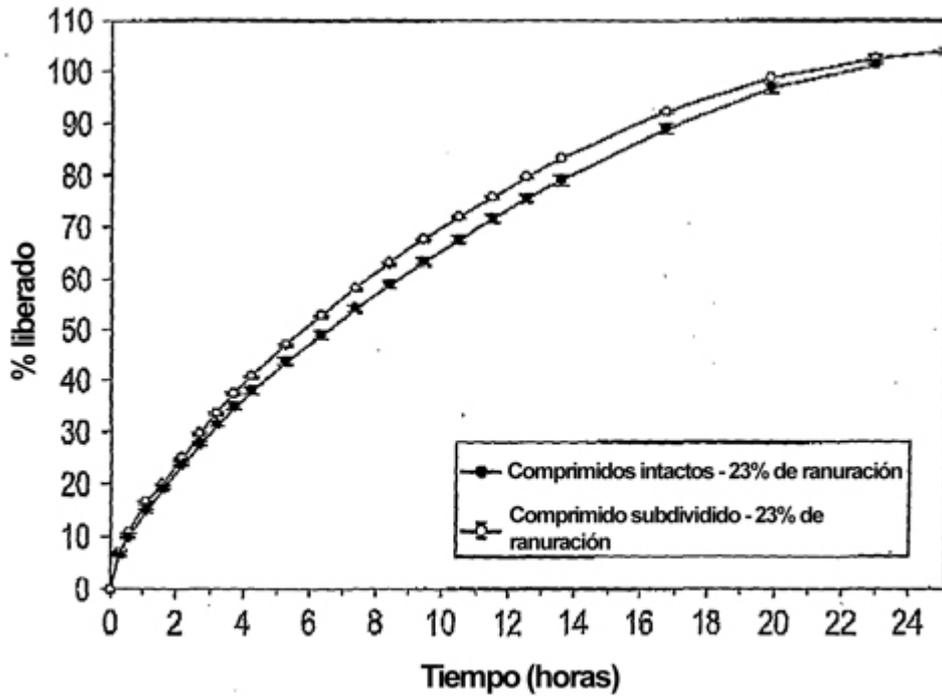


FIG. 1



TEST - 2



TEST - 3

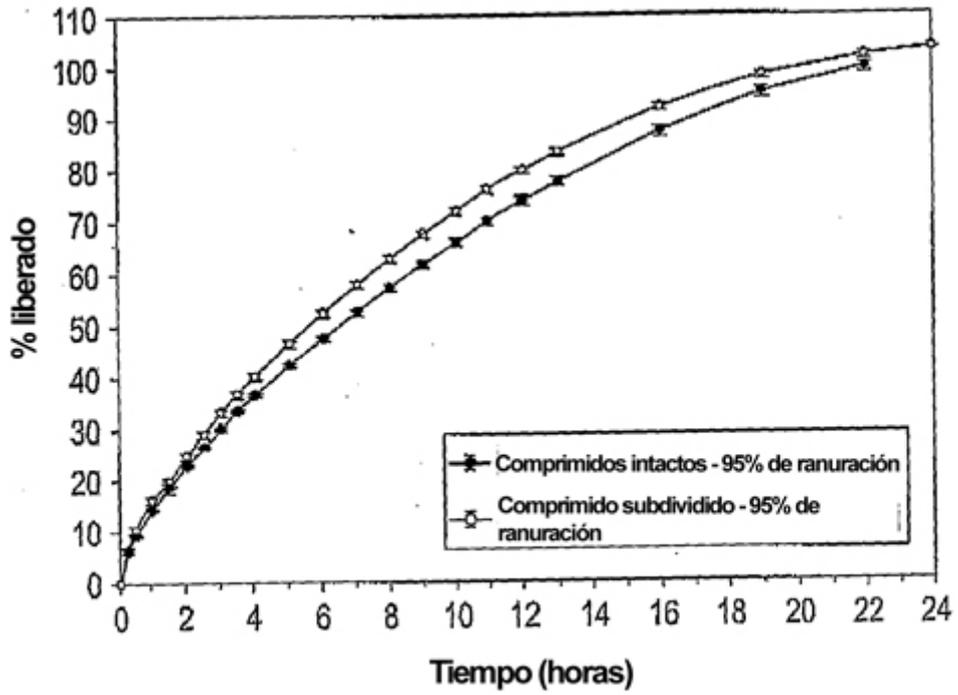


FIG. 4

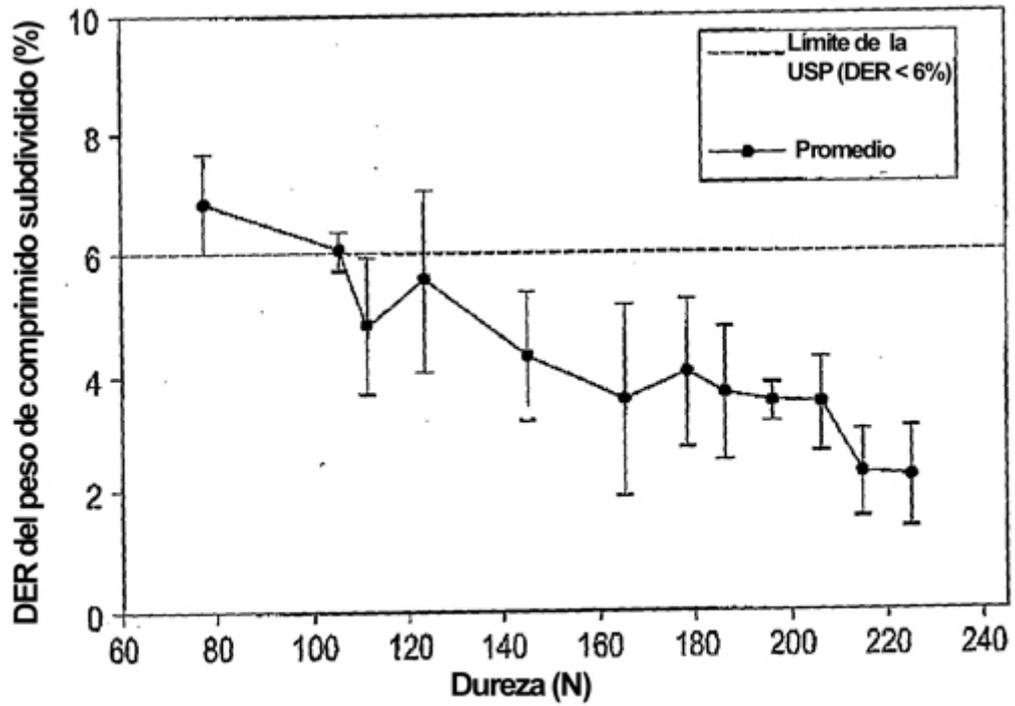


FIG. 5

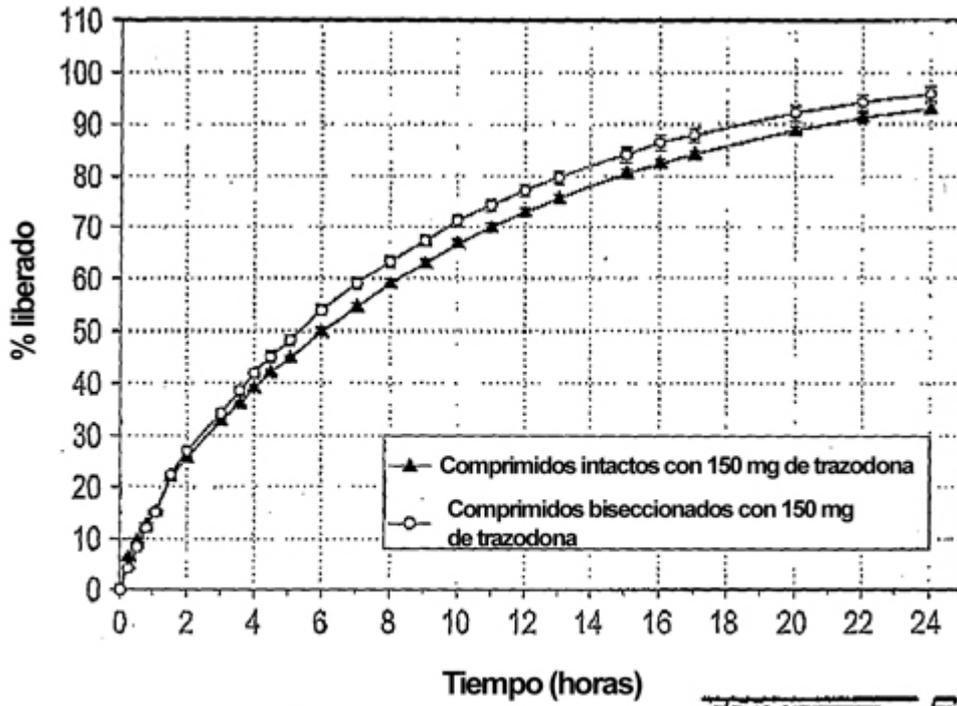


FIG. 6

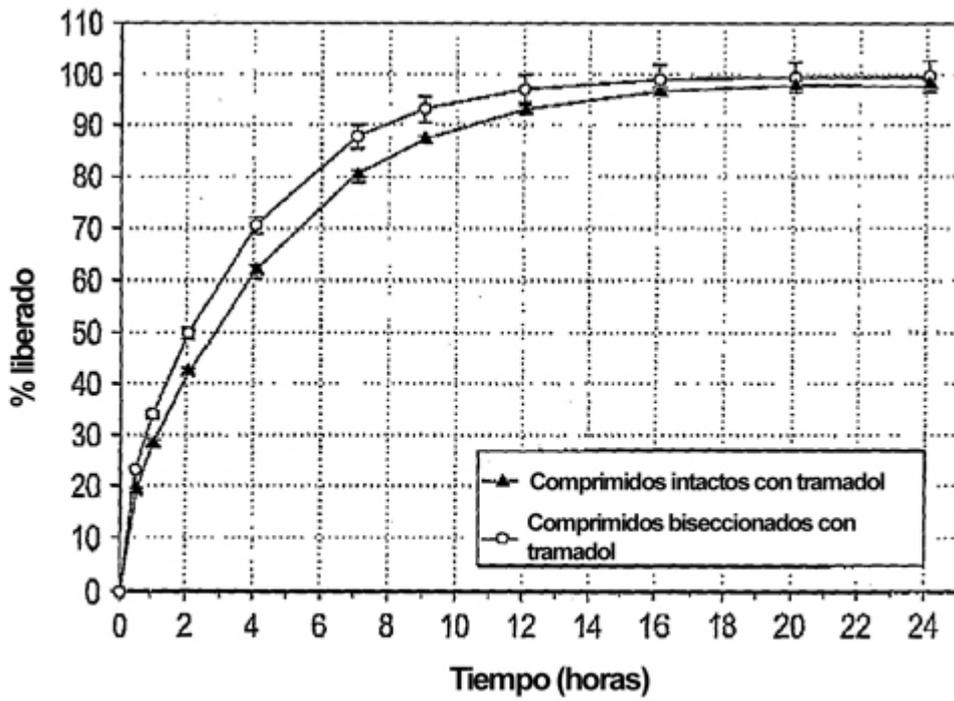


FIG. 7