



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 300 471**

51 Int. Cl.:
A61K 9/107 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **02765747 .7**
86 Fecha de presentación : **05.09.2002**
87 Número de publicación de la solicitud: **1427392**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **16.06.2004**

54 Título: **Nuevo sistema de liberación de fármaco auto-emulsionable.**

30 Prioridad: **07.09.2001 SE 0102993**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.06.2008

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.06.2008

73 Titular/es: **NicOx S.A.**
Taissounières HB4
1681 route des Dolines, BP 313
06560 Sophia Antipolis - Valbonne, FR

72 Inventor/es: **Holmberg, Christina**

74 Agente: **Ungría López, Javier**

ES 2 300 471 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

Nuevo sistema de liberación de fármaco auto-emulsionable.

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica en forma de pre-concentrado en emulsión, a una forma de dosis unitaria que comprende dicha composición, a su uso en terapia, así como a un proceso para su preparación.

10

Antecedentes y técnica anterior

Los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos, habitualmente abreviado NSAIDs, son fármacos muy conocidos para el tratamiento del dolor y la inflamación. Uno de los principales inconvenientes asociados a los NSAIDs es que provocan efectos secundarios gastrointestinales graves. Los pacientes sometidos a un tratamiento con NSAIDs durante un período de tiempo más largo, como naproxeno, frecuentemente experimentan problemas con los efectos secundarios gastrointestinales.

Recientemente, se ha observado que los compuestos NSAID de liberación de óxido de nitrógeno (en adelante NSAIDs de liberación de NO) presentan un perfil de efectos secundarios mejorado, v.g., WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 05/30641.

Los NSAIDs de liberación NO son compuestos lipófilos con una escasa solubilidad en agua. Se les puede asignar la clasificación clase 2 con arreglo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica propuesto por Amidon y cols. (*Pharm. Res. 12 (1995), pp. 413-420*). Los fármacos de esta clase se caracterizan por tener una baja solubilidad en agua pero una permeabilidad razonablemente buena. Un problema biofarmacéutico asociado a estos compuestos es que su absorción desde el tracto gastrointestinal (GIT) puede estar limitada por la velocidad de disolución, con el resultado de una biodisponibilidad insuficiente tras su administración oral.

30

En WO 95/08983 se describe una composición auto-emulsionante para administración oral que forma una microemulsión *in situ* cuando entra en contacto con los fluidos biológicos. Dicha composición puede caracterizarse como un sistema de suministro de fármaco auto-microemulsionante SMEDDS) y comprende al menos

35

- un compuesto activo,

- una fase lipófila que consiste en una mezcla de glicéridos y ésteres de ácido graso,

40

- un agente tensioactivo,

- un co-agente tensioactivo y

- una fase hidrófila, que se consigue tras la ingestión a través del líquido fisiológico del medio digestivo.

45

La presente invención se distingue en varios aspectos de WO 95/08983 y otros SMEDDS.

En US 5.929.030 se describe un pre-concentrado de una microemulsión como composición farmacéutica adecuada para una sustancia farmacéuticamente activa insoluble en agua como ciclosporina. La composición, que forma una microemulsión comprende a) un material farmacéuticamente activo insoluble en agua, b) una fase lipófila que comprende una mezcla de glicéridos y c) un fosfolípido y otro agente tensioactivo.

50

Si bien las composiciones descritas en WO 95/08983 y en US 5.929.030 forman una microemulsión *in situ*, las composiciones de la presente invención forman una emulsión.

55

En EP 274.870 se describe una composición farmacéutica que comprende un fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID) y un agente tensioactivo, siendo la composición capaz de formar micelos que contienen el NSAID tras la administración oral. Se ha observado que estos micelos presentan una forma particularmente apropiada para la administración de NSAIDs por vía oral, aliviando sus efectos negativos para el tracto gastrointestinal (GIT). Los micelos son agregados en los que se disponen generalmente las moléculas de tensioactivo en una estructura esferoide con la región hidrófoba en el núcleo que está protegido, en una solución acuosa, del agua a través de un manto de regiones hidrófilas exteriores. Normalmente, el fármaco se solubiliza en el agente tensioactivo. Los micelos contrastan en lo que se refiere a su estructura con las emulsiones que se forman con las composiciones de la presente invención. Si bien los micelos son sistemas de fase única termodinámicamente estables (de acuerdo con la ley de fase de Gibbs) en los que los agregados tienen normalmente un diámetro de aproximadamente dos largos de la molécula de tensioactivo que los forma, es decir, en el orden de unos diez a cien Ångström (Å), las emulsiones son agregados mucho más grandes, del orden de nanómetros a micrómetros de diámetro, que consisten en un núcleo oleoso que está rodeado de una a varias capas de tensioactivos. Las emulsiones son generalmente sistemas de dos fases y son termodinámicamente inestables (pero pueden ser cinéticamente inestables). Otra diferencia principal entre las composiciones de EP 274.870 y

65

la presente invención es la naturaleza del compuesto activo. Si bien los NSAIDs son polvos cristalinos por naturaleza, los NSAIDs de liberación de NO o las mezclas de NSAID de liberación de NO utilizados en la presente invención se encuentran en forma oleosa o en forma semisólida. Por otra parte, los micelos requieren normalmente una relación fármaco: agente tensioactivo mucho más alta en comparación con la relación aceite : tensioactivo que se requiere para formar una emulsión.

En WO 00/57885 se describe una formulación en emulsión como composición farmacéutica pediátrica adecuada para un inhibidor de proteasa retroviral VIH. La emulsión comprende el compuesto activo, un componente de aceite, una lecitina natural o no tóxica como agente emulsionante y una fase líquida.

En US. 5.932.243 se describe una microemulsión o pre-concentrado de emulsión que comprende un macrófido, un componente hidrófobo, un componente lipófilo y un agente tensioactivo que puede ser un fosfolípido, formando la microemulsión o pre-concentrado en emulsión una microemulsión o emulsión en un medio acuoso.

Si bien las composiciones descritas en WO 00/57885 y en US 5.932.243, se disuelve el principio activo en una fase lipófila, no se necesita una fase solubilizadora lipófila para la presente invención.

En WO 00/72838 se describe el uso de NSAIDs de liberación de NO o una composición de NSAID de liberación de NO y un inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento de infecciones bacterianas causadas especialmente por *Helicobacter pylori*. En WO 00/72838 no se describe la composición auto-emulsionante de la presente invención.

En EP 0984012 se describen profármacos de oxindol de liberación de óxido nítrico que tienen propiedades analgésicas y anti-inflamatorias, describe en general composiciones farmacéuticas orales, como por ejemplo emulsiones, que comprenden profármacos de oxiindol de liberación de NO y un vehículo farmacéuticamente aceptable que puede ser un agente emulsionante, como por ejemplo lecitina.

Uno de los rasgos únicos de los NSAID de liberación de NO es que muchos de estos compuestos son aceites o semisólidos termoplásticos, que son prácticamente insolubles en agua. Con los NSAID de liberación de NO de dosis alta, v.g., cuando la dosis es por encima de aproximadamente 350 mg, es difícil formular una tableta con un tamaño razonable con la cantidad grande de aceite o semisólido. No obstante, se puede formular los NSAIDs de liberación de NO lipófilos como emulsiones de aceite en agua en los que el compuesto constituye, o forma parte, de la fase oleosa emulsionada en agua mediante uno o más tensioactivos. No es necesaria la adición de una fase solubilizadora lipófila para la presente invención, ya que el compuesto activo, el NSAID de liberación de NO, es capaz de constituir en solitario la fase oleosa en la emulsión *in situ*. Por otra parte, se puede evitar la adición de un co-agente tensioactivo según la presente invención, es decir, se reduce al mínimo el problema toxicológico.

En los estudios farmacocinéticos con animales se ha observado de manera sorprendente que dichas emulsiones aceite en agua de los NSAID de liberación de NO despliegan una biodisponibilidad mucho mejor en comparación con la sustancia sin emulsionar. Un problema asociado a las emulsiones es sin embargo que son termodinámicamente inestables y que tienen una escasa estabilidad en almacenamiento a largo plazo ya que con frecuencia tienden a la coalescencia, descremado/sedimentación o separación de fases. Por otra parte, entre otras cosas, no es posible cargar emulsiones aceite en agua en cápsulas de gelatina ya que el alto contenido en agua de la emulsión es incompatible con la carcasa de la cápsula y podría disolverla.

Descripción de la invención

Los problemas que se han mencionado han sido resueltos ahora al proporcionar un nuevo sistema de liberación de fármaco auto-emulsionable, comúnmente denominado SEDDS, adecuado para administración oral. Más en particular, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica adecuada para administración oral, en forma de un pre-concentrado en emulsión que comprende

- (i) uno o más NSAID(s) de liberación de NO;
- (ii) un fosfolípido opcionalmente junto con uno o más agentes tensioactivos;
- (iii) opcionalmente una grasa oleosa o semisólida,

formando dicha composición una emulsión aceite en agua *in situ* tras el contacto con un medio acuoso, como son los fluidos gastrointestinales.

La composición según la presente invención puede comprender opcionalmente además uno o más alcoholes de cadena corta.

La composición formará una emulsión aceite en agua *in situ* de pequeñas gotas de un tamaño comprendido entre nanómetro y micrómetro tras el contacto con fluidos gastrointestinales, estando constituidas las gotas de uno o más NSAIDs de liberación de NO que forman el núcleo de la gota, que está cubierta de una o varias capas de tensioactivo. La emulsión aceite en agua formada *in situ* proporcionará una buena biodisponibilidad del NSAID de liberación de

NO tras la administración oral. La estabilidad en almacenamiento de la emulsión no es motivo de preocupación ya que la emulsión no se forma hasta que el paciente no ingiere el pre-concentrado, es decir, se forma por primera vez en el momento de la administración. La posibilidad de un gusto desagradable del pre-concentrado no es un problema cuando se carga en cápsulas.

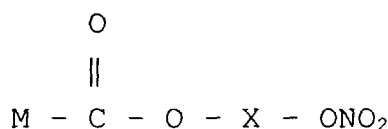
La composición farmacéutica según la presente invención es un pre-concentrado en emulsión en el momento de la administración al paciente. El pre-concentrado en emulsión puede cargarse en formas de dosis unitarias, como cápsulas, ampollas bebibles y cojín para dosis, o pueden formarse alternativamente como otras formas de dosis adecuadas como píldoras blandas masticables y pastillas con base masticable.

Tras el contacto con los medios acuosos como son los fluidos gastrointestinales, el pre-concentrado en emulsión se transforma en una emulsión aceite en agua. Según esto, la composición formará una emulsión aceite en agua *in situ* en el tracto gastrointestinal (tracto GI). La velocidad de liberación del fármaco de la composición se determina según el tamaño de gota de la emulsión *in situ* y la polaridad de las gotas en emulsión, estando regido esto último para el equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) de la mezcla de fármaco/tensioactivo, y la concentración del tensioactivo. Generalmente, el tamaño de gota pequeño y la alta polaridad da lugar a una alta velocidad de liberación de fármaco (N.H. Shah y cols., *Int. J. Pharm.* 106 (1994), pp. 15-23).

Las siglas "NSAID" se definen como fármaco anti-inflamatorio no esteroide, es decir un fármaco que tiene un efecto anti-inflamatorio, pero cuyo compuesto no pertenece a la clase de compuestos "esteroides". Las personas especializadas en este campo sabrán si un compuesto entra en la definición de NSAID. Entre los ejemplos de NSAIDs específicos se incluyen naproxen, diclofenac, aceclofenac, indometacina, ceterolac, sulindac, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, ibuprofeno, cetoprofeno, naproxeno, azapropazon, nabumetona, carprofeno, ácido tiaprofénico, suprofen, indoprofeno, etodolac, fenoprofeno, fenbufeno, flurbiprofeno, bermoprofeno, pirazolac, zaltoprofeno, nabumetona, bromfenac, ampiroxicam, y lornoxicam. Esta lista no se deberá considerar no obstante como una lista exhaustiva en absoluto. Las siglas "NSAID de liberación de NO" incluyen, tal como se contempla, cualquier fármaco anti-inflamatorio no esteroide (NSAID), una sal o un enantiómero de los mismos, que tiene la capacidad de liberar óxido de nitrógeno.

Los NSAIDs de liberación de NO son compuestos lipófilos con una escasa solubilidad acuosa. Se pueden clasificar como clase 2 con arreglo al sistema de clasificación biofarmacéutico propuesto por Amidon y cols. (*Pharm. Res.* 12 (1995) 413-420). Los fármacos de esta clase se caracterizan por tener una baja solubilidad acuosa pero una permeabilidad razonablemente buena. Un problema biofarmacéutico que conllevan estos compuestos es que su absorción desde el tracto gastrointestinal (GIT) puede quedar limitada por la velocidad de disolución con el resultado de una escasa biodisponibilidad tras la administración oral.

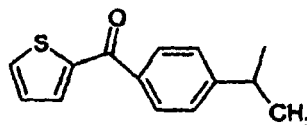
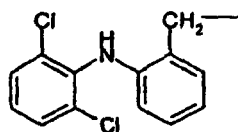
Entre los NSAIDs de liberación de NO preferibles de acuerdo con la invención se incluyen los compuestos de fórmula I.



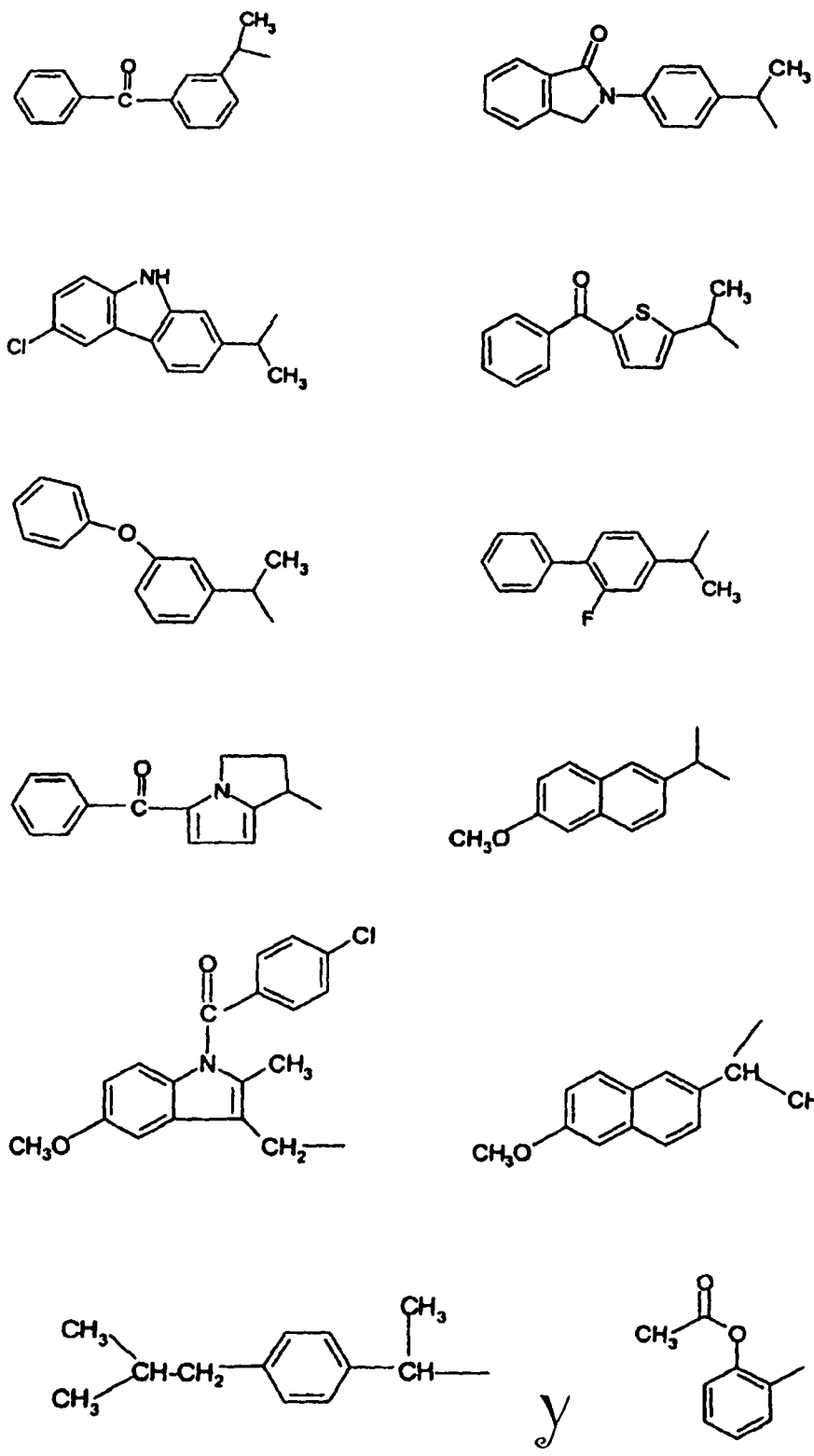
en la que:

X es un elemento espaciador, es decir, un compuesto que forma un puente entre el grupo donador de óxido de nitrógeno y el NSAID; y

M se selecciona entre cualquiera de los siguientes:



5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
55
60



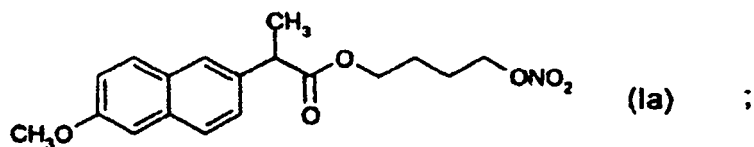
65 En un modo de realización de la invención preferible, el elemento espaciador X se selecciona entre un grupo alquileo lineal, ramificado o cíclico $-(CH_2)_n-$ en el que n es un entero comprendido entre 2 y 10; y $-(CH_2)_m-O-(CH_2)_p-$ siendo m y p enteros comprendidos entre 2 y 10; y $-(CH_2)_p-C_6H_4-CH_2-$ siendo p un entero comprendido entre 2 y 10.

En un modo de realización de la invención, los NSAIDs de liberación de NO contemplados como compuestos activo(s) en la formulación SEDDS según la presente invención, son los compuestos descritos y reivindicados en WO 94/04484, WO 94/12463, WO 95/09831 y WO 95/30641, que se incorporan en el presente documento como referencia.

5

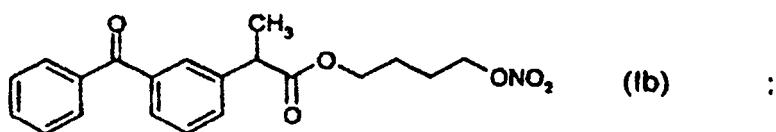
Las sustancias de liberación de NO específicas útiles con arreglo a la presente invención son:

10



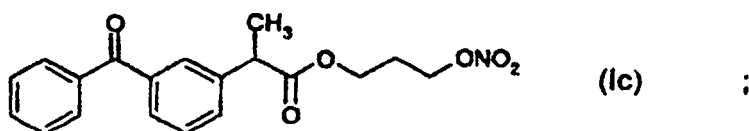
15

20



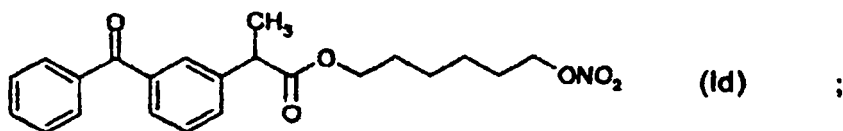
25

30



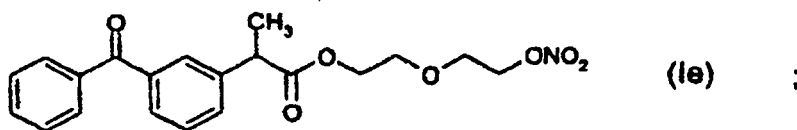
35

40



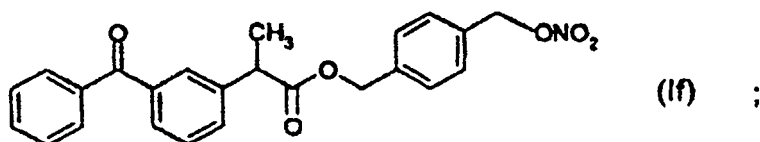
45

50



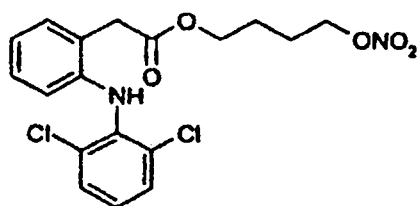
55

60



65

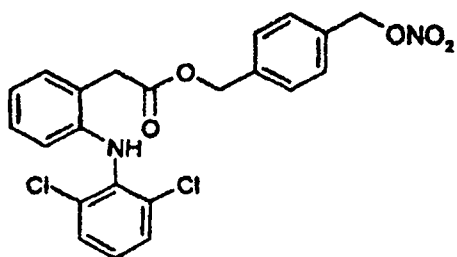
5



(Ig) ;

10

15

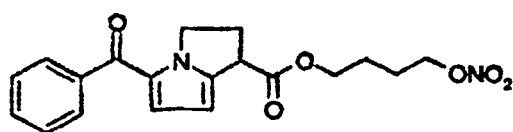


(Ii) ;

20

25

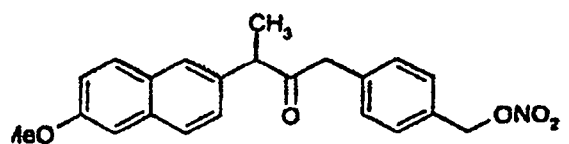
30



(Ij) ;

35

40

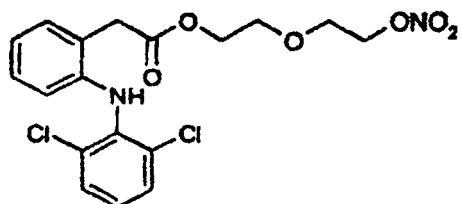


(Ik) ;

45

50

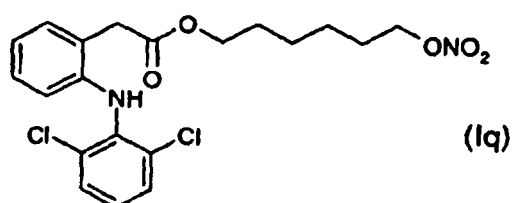
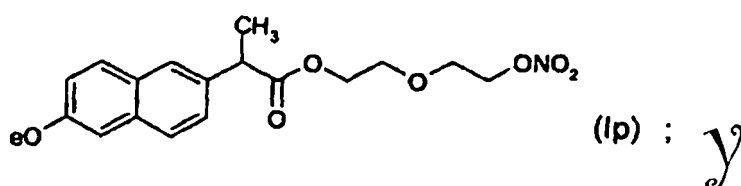
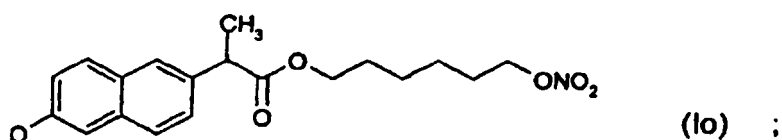
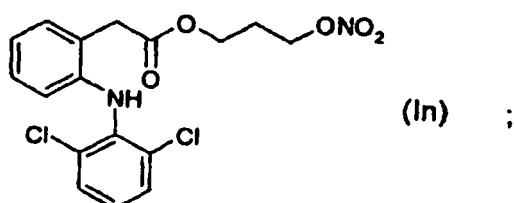
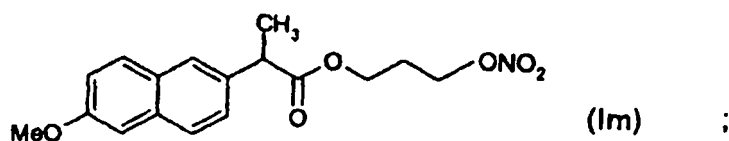
55



(Il) ;

60

65



55 Los NSAIDs se encuentran por naturaleza en forma de polvo, si bien los NSAIDs de liberación de NO proporcionan predominantemente un compuesto en forma semisólida o en forma de aceite como tal, debido al espaciador. Este rasgo único proporciona la ventaja de que no es necesario añadir ninguna matriz de aceite lipófilo o semisólida externa al pre-concentrado en emulsión, ya que es un rasgo inherente del fármaco. Adicionalmente, se puede añadir un aceite o grasa semisólida farmacológicamente inerte a la composición farmacéutica por medio de una carga o como regulador de la viscosidad. Es posible que sea necesario un agente de carga para aumentar la precisión de dosificación en el caso de los compuestos de baja dosis. Puede ser necesario un regulador de la viscosidad para ajustar una viscosidad óptima para cargar la composición en cápsulas, v.g. En particular, la carga de cápsulas con líquido a alta velocidad requiere un ajuste cuidadoso de la viscosidad dentro de un intervalo que prevenga el salpicado en el extremo de baja viscosidad y la formación de hilos en el extremo de alta viscosidad. No obstante, el intervalo de viscosidad debe seleccionarse para proporcionar una formulación que se pueda bombear. El intervalo de viscosidad requerido típicamente para la carga de líquido en cápsulas está comprendido entre 0,1 y 25 Pas.

65 La cantidad total de NSAID(s) de liberación de NO utilizada en la composición de la invención está preferiblemente comprendida en el intervalo de 50 a 1500 mg por dosis unitaria. En un modo de realización aún más preferible, la

ES 2 300 471 T3

cantidad de NSAID(s) de liberación de NO utilizada en la composición está comprendida entre 125 y 500 mg por dosis unitaria.

5 La expresión “dosis unitaria” se define como la cantidad de compuesto activo que se administra en una sola cápsula, o se disuelve en un vaso de agua.

10 La palabra “fosfolípido” se define como un agente tensioactivo no iónico que comprende una fosfatidil colina, un diglicérido unido a un éster de colina de ácido fosfórico. Existen diferentes ácidos grasos que se unen a un glicérido como ácido esteárico, ácido palmítico, ácido oleico, ácido linoléico, ácido linolénico. El origen del fosfolípido determina el contenido de los ácidos grasos unidos. Asimismo, se puede hidrogenar también la fosfatidil colina, es decir, se modifican las fracciones de ácido graso. Los fosfolípidos utilizados pueden tener un origen natural o sintético. Un fosfolípido natural es por ejemplo lecitina. Los fosfolípidos naturales son una mezcla de varios fosfolípidos y las sustancias que los acompañan. El contenido de fosfatidilcolina indica el producto, por ejemplo, LIPOID E80, se refiere a composición con lecitina de huevo que comprende una mezcla específica de las cadenas. 15 Se puede utilizar cualquier lecitina pero son preferibles las lecitinas de soja o de huevo. Las lecitinas adecuadas son LIPOID® S40 (lecitina de soja) y LIPOID® E80 (lecitina de huevo). El número define el contenido de fosfatidilcolina.

20 La palabra “tensioactivo” se define como compuestos anfífilicos superficialmente activos como por ejemplo copolímeros de bloque. Entre los tensioactivos preferibles de acuerdo con la presente invención se incluyen tensioactivos no iónicos como, por ejemplo, aquellos que contienen cadenas de polietilén glicol (PEG), en particular co-polímeros de bloque como poloxámeros.

25 Entre los ejemplos de poloxámeros adecuados se incluyen Poloxamero 407 (Pluronic F127®); Poloxamero 401 (Pluronic F121®); Poloxamero 237 (Pluronic F87®); Poloxamero 338 (Pluronic F138®); Poloxamero 331 (Pluronic F101®); Poloxamero 231 (Pluronic F81®); copolímero de bloque de polioxietileno polioxipropileno tetrafuncional de etilén diamina, conocido como poloxamina 908 (Tetronic®); poloxamina 1307 (Tetronic 1370®); Poloxamina 1107 copolímero de bloque de polioxietileno polioxibutileno, conocido como Poliglicol BM45®. Se pretende que los ejemplos mencionados sean sólo ilustrativos de los tensioactivos que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención y 30 no deberán considerarse como una lista exhaustiva o que limiten la invención.

35 Asimismo, como co-agente tensioactivo se puede añadir el tensioactivo mencionado. El co-agente tensioactivo tiene propiedades como potenciador del efecto emulsionante del tensioactivo. Unos co-agentes tensioactivos adecuados para la forma de dosis unitaria de la invención son por ejemplo macroglucéridos caprilocaprofilicos.

40 La cantidad total de tensioactivo(s) por forma de dosis unitaria de acuerdo con la invención puede estar comprendida entre del intervalo comprendido entre 12,5 y 6000 mg, preferiblemente entre 100 y 500 mg. La cantidad de fosfolípido es la comprendida entre 5 y 20% en peso de la cantidad total de tensioactivos. La relación de NSAID de liberación de NO: fosfolípido/tensioactivo puede variar entre 1:0,1 y 1:10, preferiblemente entre 1:0,3 y 1:3.

Todos los fosfolípidos, tensioactivos y co-agentes tensioactivos que se han descrito se distribuyen en el comercio por v.g., LIPOID, BASF, Dow Chemicals, y Gattefossé.

45 En un aspecto de la presente invención, se utiliza un NSAID de liberación de NO semisólido u oleosos (lipófilo) como ingrediente activo.

50 Si se añade un aceite adicional a la composición farmacéutica, puede ser cualquier aceite siempre y cuando sea inerte y compatible con el material de cápsula, además de ser aceptable para su uso en productos farmacéuticos. Las personas especializadas en este campo podrán apreciar cuál es el aceite que se ha de seleccionar para el propósito pretendido. Entre los ejemplos de aceites adecuados que se pueden utilizar con arreglo a la presente invención se incluyen aceites vegetales como por ejemplo aceite de coco, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de colza, aceite de cártamo, y aceite de ricino. También son adecuados los aceites animales, como por ejemplo aceite de pescado o uno o más mono-, di- o triglicéridos para los fines de la presente invención. 55

60 Si se utiliza una grasa semi-sólida como carga para la composición farmacéutica, puede ser preferible seleccionarla entre mono-, di- y triglicéridos y un alcohol de ácido graso como por ejemplo alcohol estearílico, Gelucires 33/01®, 39/01®, 43/01®, palmitoestearato de glicerilo como Precirol ATO5®. Gelucire® es una mezcla obtenida al mezclar mono-, di- y tri-ésteres de glicerol, mono- y di-ésteres de polietilén glicol y polietilén glicol libre.

Si se utiliza un aceite o grasa semisólida adicional en la composición farmacéutica según la invención, puede servir como carga o como regulador de la viscosidad.

65 La expresión “alcoholes de cadena corta” utilizados según la presente invención, se define aquí como mono-, di- o trialcoholes de cadena lineal o ramificada que tienen de 1 a 6 átomos de carbono. Entre los ejemplos de dichos alcoholes de cadena corta útiles con arreglo a la invención se incluyen etanol, propilén glicol y glicerol.

Si se añade un alcohol de cadena corta a la composición farmacéutica según la invención, se potencia la solubilidad y es necesario una cantidad más reducida de tensioactivo.

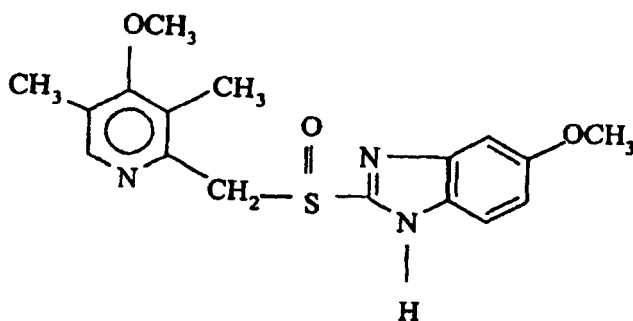
En otro aspecto de la invención, se utilizan dos o más NSAIDs de liberación de NO como ingredientes activos, pudiendo estar presentes cualquiera de dichos fármacos como aceite o semi-sólido, o estando presente al menos uno de dichos fármacos como un aceite o un semisólido y el otro, como sólido que se disuelve o suspende en el compuesto oleoso o semisólido. Pueden ser ventajosas combinaciones de dos o más NSAIDs de liberación de NO en el caso de que se desee suplementar una alta carga de NO del NSAID de liberación de NO de baja potencia y alta dosis con una dosis baja de NSAID de liberación de NO de alta potencia.

Otro aspecto más de la invención consiste en una combinación de uno o más NSAIDs de liberación de NO y un compuesto inhibidor de bomba de protones susceptible al ácido (PPI). Se deberán formular los NSAIDs de liberación de NO para que se emulsionen en el estómago, es decir, como una formulación SEDDS, antes descrita, al mismo tiempo que el inhibidor de bomba de protones susceptible a los ácidos (PPI) debe protegerse del contacto con el jugo gástrico ácido, por ejemplo, con un recubrimiento entérico. El PPI en el que se ha aplicado un recubrimiento entérico permanece sin ser afectado hasta que llega al intestino, donde se libera el PPI. Se pueden mezclar las unidades de inhibidor de la bomba de protones (PPI) sobre las que se ha aplicado un recubrimiento entérico preparadas individualmente en el fundido SEDDS. Alternativamente, se pueden cargar los PPI en la cápsula rellena con SEDDS solidificados, pudiendo ser necesaria una capa de parafina protectora entre SEDDS y los pelets de PPI preparados. En otro modo de realización más alternativo los pelets de PPI preparados pueden ser mezclados en una formulación SEDDS líquida.

La combinación puede consistir en una combinación fija, es decir, una formulación en la que se mezclan los NSAIDs de liberación de NO y el inhibidor de la bomba de protones susceptible a los ácidos y a continuación, se cargan en una dosis unitaria adecuada. En un modo de realización alternativo de la invención, se puede cargar el inhibidor de bomba de protones susceptible a los ácidos en una cápsula con una formulación SEDDS ya solidificada de uno o más NSAID(s) de liberación de NO, en este caso puede que sea necesaria una capa de parafina protectora u otro material inerte entre la formulación SEDDS y el inhibidor de bomba de protones susceptible al ácido. En otro modo de realización alternativo más, se mezcla el inhibidor de bomba de protones susceptible al ácido en una formulación SEDDS líquida de los NSAID(s) de liberación de NO.

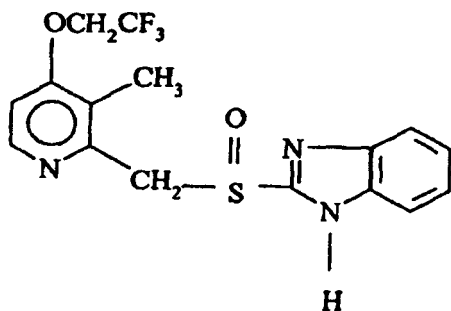
En un modo de realización alternativo de la invención, se puede proporcionar los NSAID(s) de liberación de NO y los PPI en forma de un estuche (kit), administrándose de forma sucesiva el NSAID de liberación de NO y PPI, es decir, uno detrás de otro. El orden de administración no es crucial, lo que significa que se pueden administrar o bien el NSAID de liberación de NO o bien el PPI en primer lugar. Por consiguiente, un modo de realización de la invención comprende un tratamiento de combinación en el que se administra uno o más NSAIDs de liberación de NO a un paciente que necesita el tratamiento, administrándose después el PPI, o viceversa.

Los inhibidores de la bomba de protones en combinación con un NSAID de liberación de NO de acuerdo con la presente invención tal como se ha señalado son:



Omeprazol

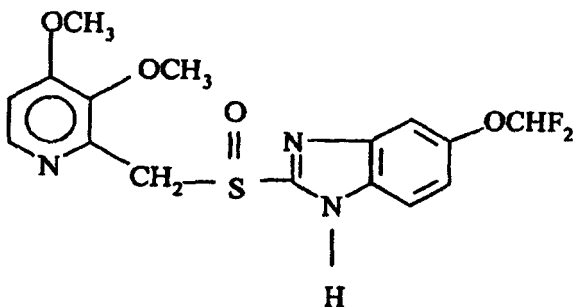
5



10

Lansoprazol

15

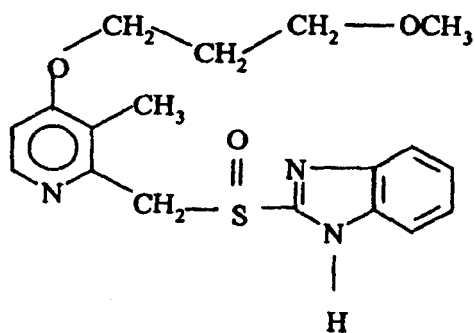


20

25

Pantoprazol

30

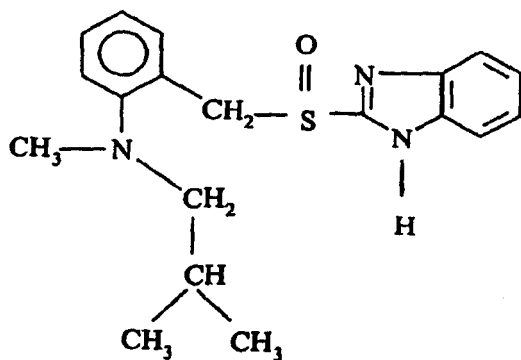


35

40

Pariprazol

45

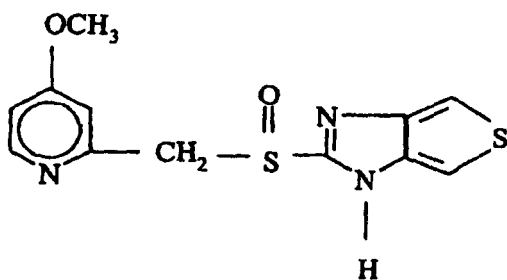


50

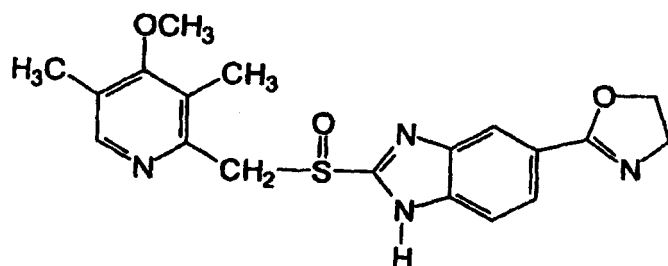
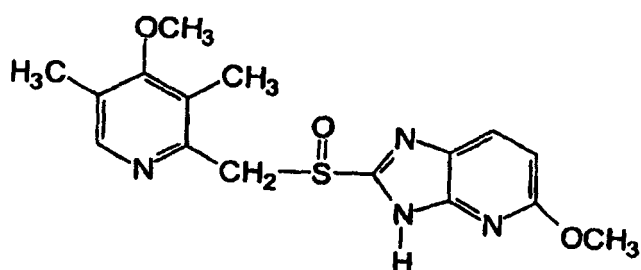
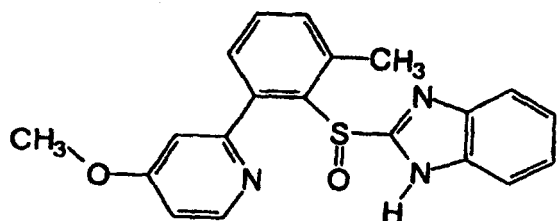
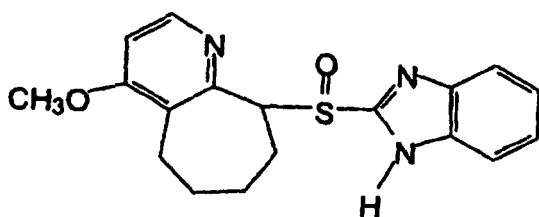
55

Leminoprazol

60



65



45 Los inhibidores de la bomba de protones susceptibles al ácido utilizados en las formas de dosis de la invención se pueden utilizar en su forma neutra o en la forma de una sal alcalina, como por ejemplo sales Mg^{2+} , Ca^{2+} , Na^+ , K^+ , o Li^+ , preferiblemente sales de Mg^{2+} . Por otra parte, cuando sea aplicable, se pueden utilizar los compuestos enumerados en la forma racémica o en la forma de un enantiómero sustancialmente puro de los mismos, o las sales alcalinas de los enantiómeros solos.

50

Los inhibidores de la bomba de protones adecuados se describen por ejemplo en EP-A1-0005129, EP-A1-174.726, EP-A1-166.287, GB 2.163.747 y WO 90/06925, así como otros compuestos especialmente adecuados se describen en WO 95/01977 y WO 94/27988.

55

Los inhibidores de la bomba de protones utilizados en una combinación con arreglo a la presente invención, se proporcionan preferiblemente como pelets en los que se aplica un recubrimiento entérico que comprende el inhibidor de la bomba de protones susceptible a ácido. Para la composición de los pelets en los que se aplica un recubrimiento entérico y su preparación, se hace referencia a WO 96/01623, que se incorpora en el presente documento como referencia.

60

Las combinaciones adecuadas de acuerdo con la presente invención son por ejemplo NSAID de liberación de NO de fórmula Ia y omeprazol o una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol o una sal alcalina de (S)-omeprazol; o un NSAID de liberación de NO de fórmula Ii y omeprazol o una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol o una sal alcalina de (S)-omeprazol.

65

ES 2 300 471 T3

La composición farmacéutica de la invención se carga en formas de dosis unitaria adecuadas para administración oral, como cápsulas, ampollas bebibles o cojines para dosis, o se pueden formular como otras formas de dosis unitarias orales adecuadas como píldoras blandas masticables y pastillas de base masticable.

5 En un modo de realización preferible de la invención, la composición farmacéutica se carga en cápsulas de gelatina duras, si bien se pueden utilizar también cápsulas de materiales alternativos como carcasas de base de metil celulosa y cápsulas de gelatina blanda.

10 En un modo de realización alternativo de la invención, se puede disolver la composición farmacéutica, v.g., en un vaso de agua, permitiendo así que el pre-concentrado forme una emulsión que se puede administrar como tal. Las composiciones destinadas a disolución antes de su administración pueden cargarse v.g., en cápsulas de gelatina blanda, cojines de aluminio o plásticos o ampollas de vidrio o plástico. Esta característica resulta particularmente ventajosa para composiciones de alta dosis, que requieren una cápsula grande, para pacientes que tienen dificultades para tragar las cápsulas y para pacientes pediátricos.

15 En un modo de realización preferible, la composición farmacéutica de la presente invención se carga en cápsulas. Las cápsulas preferibles son cápsulas de gelatina, que pueden ser blandas o duras. La cápsula de gelatina dura consiste en dos piezas, una tapa y un cuerpo, encajando una en otra. Las cápsulas de gelatina duras se producen vacías y se cargan en una etapa de la operación por separado. Las cápsulas de gelatina blandas son cápsulas que se fabrican y se cargan en una única operación.

20 Tal como se ha mencionado antes, el pre-concentrado en emulsión se transforma en una emulsión aceite-en agua tras su contacto con los fluidos gastrointestinales, liberándose así el fármaco activo. Por lo tanto, la composición formará una emulsión aceite-en-agua *in situ* en el tracto gastrointestinal (tracto GI).

25 La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente útil en el tratamiento del dolor e inflamación. La palabra "dolor", según se pretende, incluye, pero sin limitarse sólo a esto, dolor nociceptivo y neuropático o combinaciones de ellos; dolor agudo, intermitente y crónico; dolor de cáncer; migraña y cefaleas o de origen similar. La palabra "inflamación", según se pretende, incluye sin limitarse sólo a estos, artritis reumatoide, osteoartritis y artritis juvenil.

Métodos de preparación

35 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar principalmente a través de los siguientes métodos alternativos:

I. Mezclado

40 a) Se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso o semisólido en un recipiente, se añade el fosfolípido y, opcionalmente, un agente tensioactivo sólido, semisólido o una grasa sólida/oleosa. Se calienta suavemente la mezcla, haciendo la formulación fluida, se mezcla a fondo hasta quedar homogénea (examen visual) y se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral.

45 b) Alternativamente, se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso en un recipiente, y se añade fosfolípido y, opcionalmente, un agente tensioactivo líquido. Se mezcla la combinación a fondo hasta quedar homogénea (examen visual) y se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral.

50 c) En otro método alternativo más, se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso en un recipiente junto con el fosfolípido y se añade agente tensioactivo sólido finamente triturado (tamaño de partícula <177 um). Se combina la mezcla líquida a fondo hasta quedar homogénea (examen visual) y se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral.

55 d) En otro método alternativo más, se coloca el fosfolípido y, opcionalmente, un agente(s) tensioactivo(s) semi-sólido/sólido(s) en un recipiente, y se añade uno o más alcoholes. Se calienta la mezcla a una temperatura que corresponde a la del punto de fusión de los excipientes, haciendo la formulación fluida, se mezcla a fondo hasta quedar homogéneo (examen visual). Se añade el NSAID de liberación de NO y se mezcla la combinación a fondo hasta quedar homogénea (examen visual). Se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral.

60 e) En otro método alternativo más, se coloca el fosfolípido, opcionalmente, mezclado con un agente(s) tensioactivo(s) líquido(s) en un recipiente y se añade uno o más alcoholes. Se mezcla la combinación a fondo hasta quedar homogénea (examen visual). Se añade el NSAID de liberación de NO y se combina la mezcla a fondo hasta quedar homogénea (examen visual). Se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral.

65 Para cargar una cápsula de dos piezas o una cápsula de gel blanda con un líquido, la formulación debe encontrarse dentro de un intervalo de viscosidad determinado, según lo determine el fabricante, a una temperatura de carga adecuada para el proceso. Para una cápsula de dos piezas, la temperatura de carga máxima es aproximadamente 70°C. La viscosidad de la formulación deberá encontrarse normalmente dentro del intervalo de 50 a 1000 cPoisés (=0,05-1 Pas) a la temperatura seleccionada para el proceso de carga.

ES 2 300 471 T3

Para la carga de la formulación en cápsula de gel blandas, no se permite que la temperatura de proceso exceda 30-40°C (dependiendo la temperatura exacta del fabricante). La formulación debe ser líquida y tener una viscosidad que permita que se pueda bombear a la temperatura de carga. Para obtener una formulación líquida con una viscosidad aceptable, se pueden utilizar diversos aditivos, como por ejemplo Cremophor EL® o aceite de coco fraccionado.

5

II. Carga

Para el procedimiento de carga es necesario que la composición se encuentre en forma líquida a la temperatura de carga. Por consiguiente, se cargan las composiciones termoplásticas semisólidas por encima de temperatura de licuefacción. Las cápsulas de gelatina blandas se fabrican y cargan en una sola operación y se pueden cargar a temperaturas de aproximadamente 40°C, mientras que las cápsulas de gelatina duras se pueden cargar a temperaturas de hasta 70°C. Las cápsulas de gelatina duras cargadas con la composición que permanecen líquidas a la temperatura de almacenamiento requieren un sellado, v.g., aplicación de banda de gelatina, para prevenir la filtración. El proceso de carga de líquido de cápsulas de gelatina duras y los requerimientos del producto se describen en *W. J. Bowtle, Pharmaceutical Technology Europe, October, 1998*, y *V.M. Young Pharmaceutical Manufacturing and Packaging Sourcer, marzo 1999*; y *E.T. Coole, Pharmaceutical Technology International, septiembre/octubre 1989*. La utilización de cápsulas de dos piezas permite la carga de más de una fase en una sola cápsula, lo que puede ser deseable para la liberación de fármaco en dos fases o multi-fase (*W. J. Bowtle y cols., Int. J. Pharm. 141 (1996), pp. 9-16*). Se pueden cargar varias fases de material de solidificación en una sola etapa. La fase final puede ser líquida, si así se requiere. El número de fases se restringe únicamente por el tamaño de la cápsula, y el volumen de las fases simples. Este rasgo especial también puede permitir una liberación controlada o separación de diferentes sustancias de fármaco formuladas en la misma cápsula. Adicionalmente, se pueden tratar posteriormente las cápsulas, v.g., recubrimiento entérico.

10

15

20

25

III. Combinación con PPIs

25

Se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso o semisólido en un recipiente, y se añade el fosfolípido y, opcionalmente, un agente tensioactivo sólido o semisólido y, opcionalmente un sólido/grasa oleosa. Se calienta suavemente la mezcla, se hace fluida la formulación, se mezcla a fondo hasta quedar homogénea (examen visual) y se añaden a la mezcla pelets con aplicación de recubrimiento entérico preparados que comprenden el inhibidor de la bomba de protones susceptibles a ácido. Se carga el pre-concentrado con los pelets con PPI suspendido en cápsulas, en los que se solidifica, adecuados para administración oral.

30

Alternativamente, se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso o semi-sólido en un recipiente, se añade un agente tensioactivo sólido o una grasa oleosa/sólido (opcional). Se calienta la mezcla a la temperatura correspondiente al punto de fusión de los excipientes, haciendo fluida la formulación, se mezcla a fondo hasta quedar homogénea (examen visual). Se carga el pre-concentrado en cápsulas adecuadas para administración oral, donde se solidifica. Se añade una capa protectora de parafina, o cualquier otra base termoplástica inerte para administración oral, y se deja solidificar. En la parte superior de la parafina, se añaden los pelets de PPI preparados.

35

En otro método más alternativo, se coloca el NSAID de liberación de NO oleoso en un recipiente, y se añaden fosfolípido y, opcionalmente un agente tensioactivo fluido. Se mezcla la combinación a fondo hasta quedar homogénea (examen visual), se añaden los pelets de PPI preparados a la mezcla. Se carga el pre-concentrado con los pelets de PPI suspendidos en cápsulas adecuadas para administración oral.

40

IV. Características de las formulaciones

45

Para caracterizar las formulaciones, se determina el tiempo necesario para que la formulación forme una emulsión aceite en agua tras el contacto con un fluido gástrico simulado, SGF, (sin enzimas), y se caracteriza la emulsión formada. SGF comprende 7 mililitros de ácido clorhídrico concentrado, 2 gramos de cloruro sódico y agua destilada para dar una solución en un volumen total de 1 litro. Se lleva a cabo el "ensayo de formación de emulsión" en tubos de ensayo (vasos de precipitados) con agitación magnética. Se carga e tubo de ensayo, que contiene un pequeño imán, con 12,5 mL de SGF sin enzimas, que corresponde a la décima parte del volumen medio del fluido gástrico del ser humano, y se añade una formulación que corresponde a la décima parte de la dosis del compuesto activo. Si la formulación que se va a caracterizar es una combinación con un PPI, se comprueban los pelets de PPI con el fin de comprobar que no están afectados por SGF, llevándolo a cabo a través de un examen visual. Si el recubrimiento entérico de los pelets de PPI está afectado, puede que PPI quede afectado negativamente en un pH = 1,2, lo que se puede observar por un marcado cambio de color.

50

55

El tiempo necesario para que se forme la emulsión oscilará entre 30 segundos y 15 minutos, dependiendo de la composición de la formulación. Si se añade uno o más alcoholes de cadena corta, el tiempo para que se forme la emulsión oscilará entre 2 y 3 segundos y 3 y 4 minutos.

60

Descripción detallada de la invención

A continuación, se describirá la invención con mayor detalle en los siguientes ejemplos, que no deben considerarse como limitativos de la invención.

65

ES 2 300 471 T3

En los siguientes ejemplos, el compuesto activo utilizado en la formulación fue un compuesto de la fórmula (Ia) anterior.

Se preparó la formulación disolviendo el fosfolípido en un co-disolvente como propilen glicol, glicerol o etanol y añadiendo después el compuesto activo a la mezcla:

Formulación 1

10	Lipoide S100	0,30 g
	Propilen glicol	0,90 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

15

Formulación 2

20	Lipoide S100	0,30 g
	Glicerol	0,90 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

25

Formulación 3

30	Lipoide S100	0,24 g
	Etanol	0,96 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

35

Formulación 4

40	Lipoide E80	0,30 g
	Propilen glicol	0,90 g
45	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

Formulación 5

50	Lipoide E80	0,30 g
	Glicerol	0,90 g
55	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

Formulación 6

60	Lipoide E80	0,30 g
	Etanol	0,90 g
65	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

ES 2 300 471 T3

Formulación 7

	Lipoide S75	0,30 g
5	Propilen glicol	0,90 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

10

Formulación 8

	Lipoide S75	0,30 g
15	Glicerol	0,90 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

20

Formulación 9

	Lipoide S75	0,30 g
25	Propilen glicol	0,90 g
	Compuesto de fórmula Ia	4,00 g

30

Se sometieron a ensayo las formulaciones emulsionantes en un ensayo de auto-emulsión (descrito en la página 24).

Se midió la disolución del fármaco con arreglo al método de pala de la farmacopea EE.UU. (Farmacopea EEUU 24/NF 19, 200).

35

Formulación	Tiempo de formación de emulsión	Cantidad (%) de fármaco disuelto tras 200 minutos	
1	1-2 minutos	6-8	
2	1-2 minutos	6-7	
45	3	1-2 minutos	8-10
	4	1-2 minutos	8-10
	5	1-2 minutos	8-10
50	6	1-2 minutos	8-10
	7	1-2 minutos	10-13
	8	1-2 minutos	8-10
55	9	1-2 minutos	10-13

60

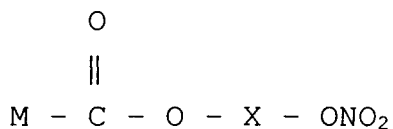
Se puede someter a ensayo la biodisponibilidad de las formulaciones con arreglo a la presente invención por administración oral a cerdos vietnamitas atados.

65

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica adecuada para administración oral, en forma de pre-concentrado en emulsión,
que comprende:

(i) uno o más NSAIDs de liberación de NO fórmula (I):



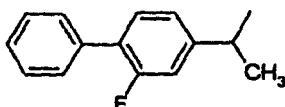
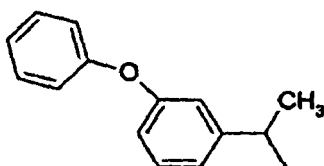
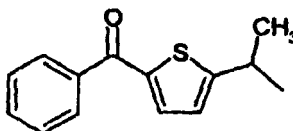
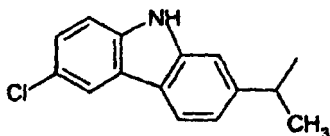
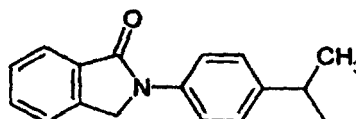
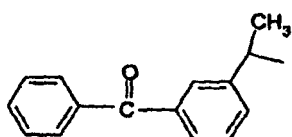
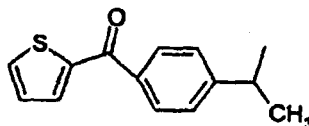
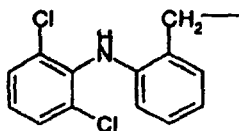
(I)

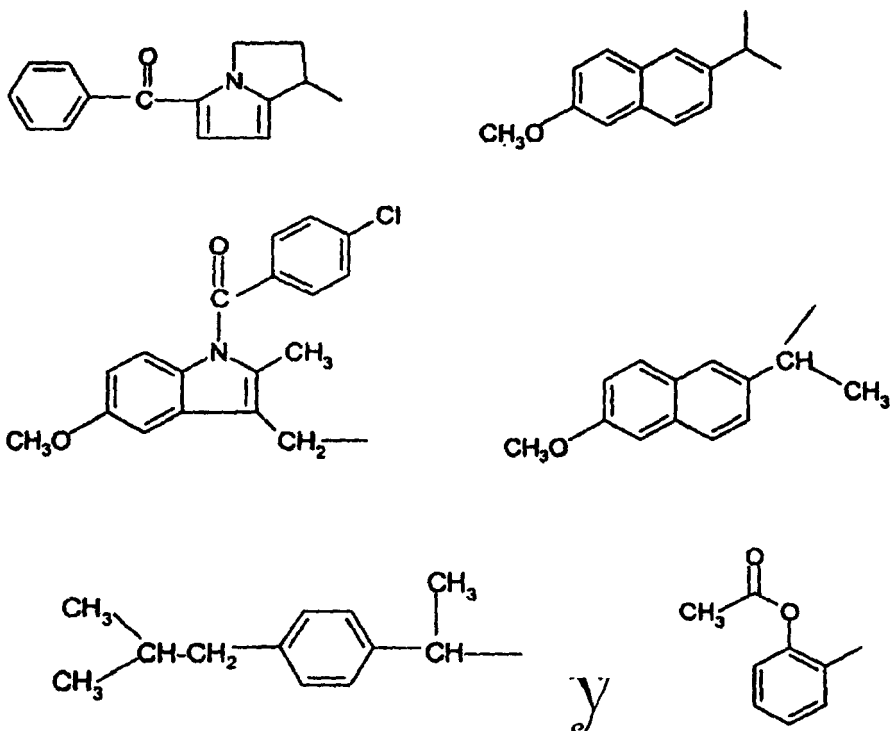
(ii) un fosfolípido;

donde, en la fórmula I:

X se selecciona entre un grupo alquileo lineal, ramificado o cíclico $-(\text{CH}_2)_n-$ en el que n es un entero comprendido entre 2 y 10; y $-(\text{CH}_2)_m-\text{O}-(\text{CH}_2)_p-$ siendo m y p enteros comprendidos entre 2 y 10; y $-(\text{CH}_2)_p-\text{C}_6\text{H}_4-\text{CH}_2-$ siendo p un entero comprendido entre 2 y 10, y

M se selecciona entre cualquiera de:





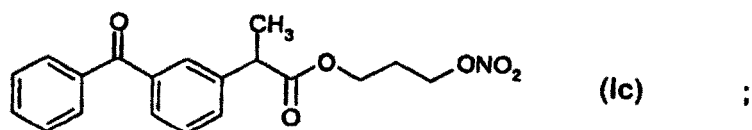
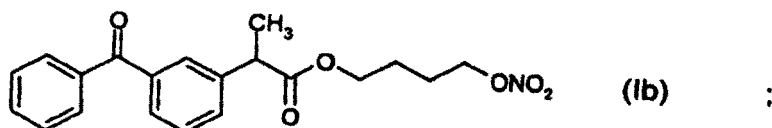
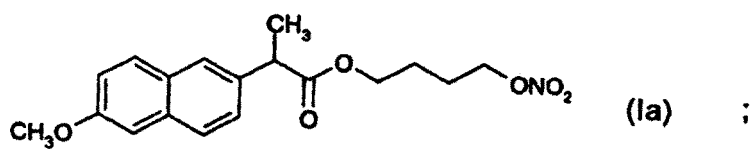
formando dicha composición una emulsión aceite en agua *in situ* tras su contacto con un medio acuoso como los fluidos gastrointestinales.

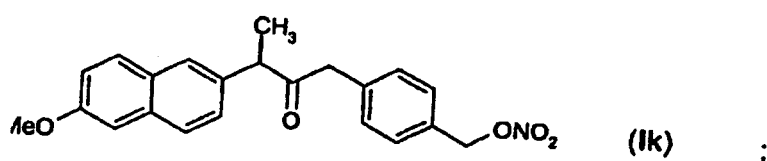
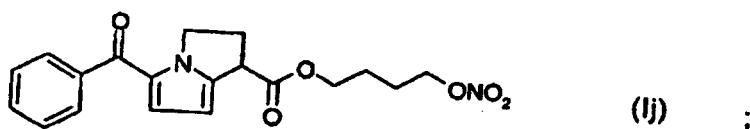
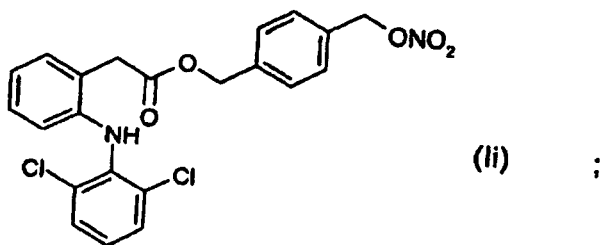
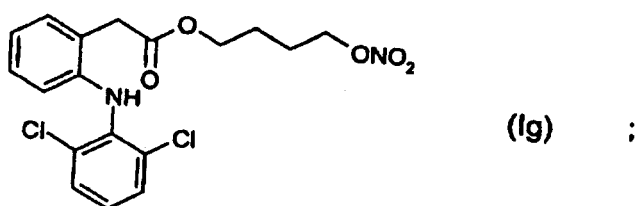
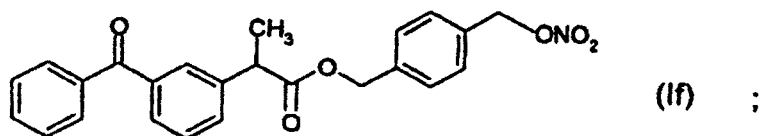
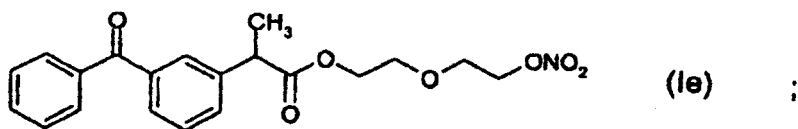
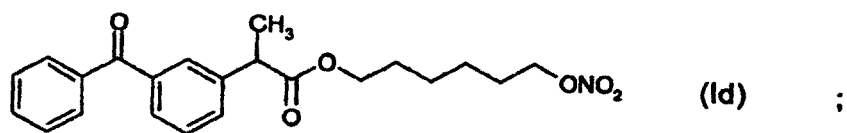
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende también u o más agentes tensioactivos.

3. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, que comprende además un aceite o una grasa semi-sólida.

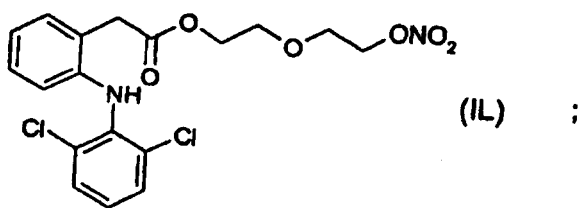
4. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende además uno o más alcoholes de cadena corta.

5. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el NSAID de liberación de NO es cualquier compuesto seleccionado entre:



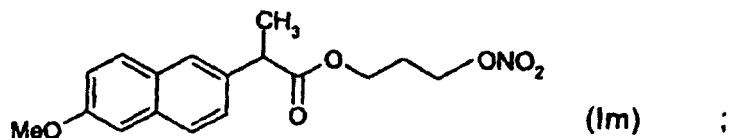


5



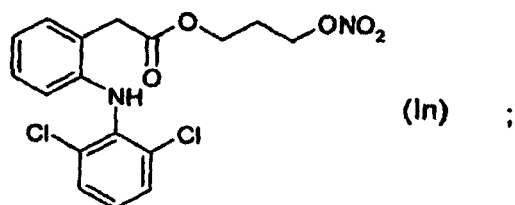
10

15



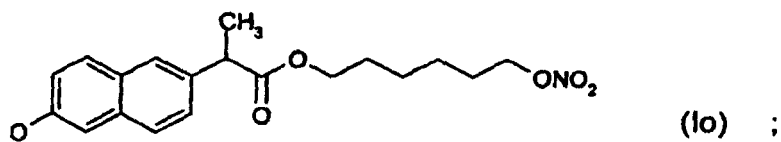
20

25



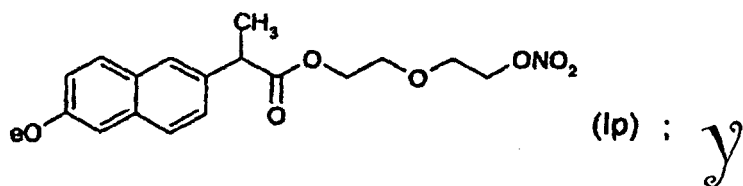
30

35



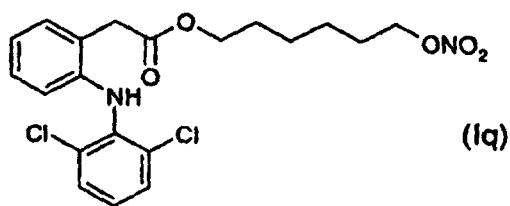
40

45



50

55

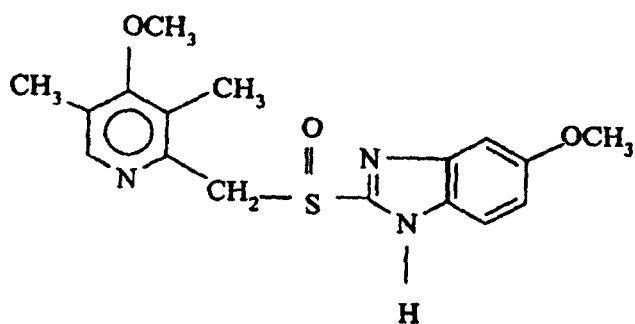


60

65

6. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además unidades con aplicación de recubrimiento entérico individualmente de un inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido, o una sal alcalina farmacéuticamente aceptable del mismo seleccionada del grupo que consiste en:

5

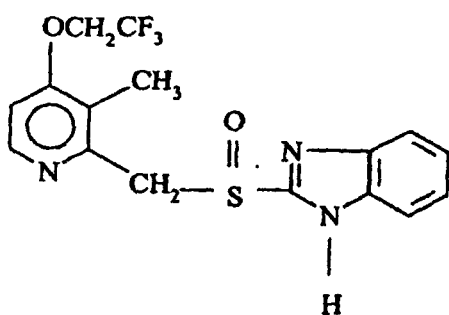


10

15

Omeprazol

20

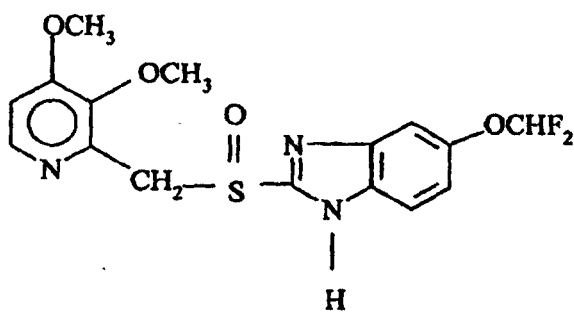


25

30

Lansoprazol

35

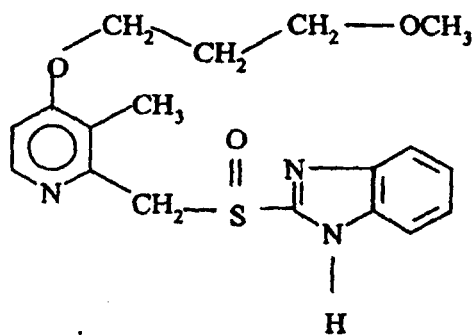


40

45

Pantoprazol

50

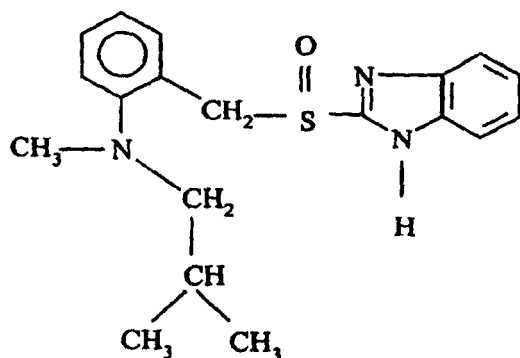


55

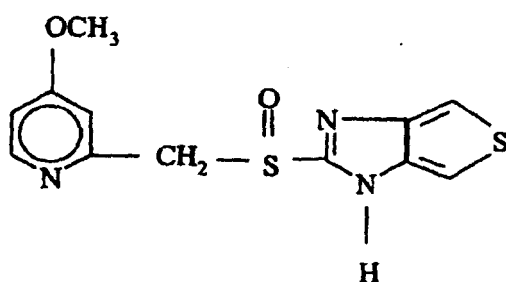
60

Pariprazol

65



Leminoprazol



35

7. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido se selecciona entre omeprazol, una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol y una sal alcalina de (S)-omeprazol.

8. Una composición farmacéutica según la reivindicación 7, en la que la sal alcalina de omeprazol o (S)-omeprazol es una sal de magnesio.

9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que el NSAID de liberación de NO es un compuesto de fórmula Ia y el inhibidor de la bomba de protones susceptible al ácido se selecciona del grupo que consiste en omeprazol, una sal alcalina de omeprazol, (S)-omeprazol y una sal alcalina de (S)-omeprazol.

10. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en la que la cantidad del NSAID de liberación de NO está comprendida entre 50 y 1500 mg por dosis unitaria.

11. Una composición farmacéutica según la reivindicación 10, en la que la cantidad del NSAID de liberación de NO está comprendida entre 125 y 500 mg por dosis unitaria.

12. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, siendo el fosfolípido lecitina.

13. Una composición farmacéutica según la reivindicación 12, en la que la lecitina se deriva de huevo y soja, o una mezcla de ellos.

14. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 13, en la que el agente tensioactivo es un agente tensioactivo no iónico.

15. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 14, en la que el agente tensioactivo no iónico es un copolímero de bloque.

16. Una composición farmacéutica según la reivindicación 15, en la que el agente tensioactivo no iónico es un poloxámero.

17. Una composición farmacéutica según la reivindicación 16, en la que el agente tensioactivo se selecciona entre cualquiera entre Poloxámero 407; Poloxámero 401; Poloxámero 237; Poloxámero 338; Poloxámero 331; Poloxámero 231; Poloxamina 908; Poloxamina 1307; Poloxamina 1107; y copolímero de bloque de polioxietileno polioxibutileno.

18. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la que la cantidad total de fosfolípido junto con el tensioactivo está comprendida entre 12,5 y 6000 mg por forma de dosis.

ES 2 300 471 T3

19. Una composición farmacéutica según la reivindicación 18, en la que la cantidad total del fosfolípido y el agente tensioactivo está comprendida entre 100 y 500 mg por forma de dosis.

5 20. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, en la que la relación NSAID de liberación de NO: fosfolípido y el agente tensioactivo opcional está dentro del intervalo de 1:0,1 - 1:10.

21. Una composición farmacéutica según la reivindicación 20 en la que la relación entre el NSAID de liberación de NO y el fosfolípido y el agente tensioactivo opcional se encuentra dentro del intervalo de 1:0,3-1:3.

10 22. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el aceite es un agente vegetal.

23. Una composición farmacéutica según la reivindicación 22, en la que el aceite vegetal se selecciona entre aceite de coco, aceite de maíz, aceite de soja, aceite de colza, aceite de cártamo y aceite de ricino.

15 24. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que el aceite es aceite animal.

25. Una composición farmacéutica según la reivindicación 24, en la que el aceite de animal es un aceite de pescado o uno o más mono-, di- o triglicéridos.

20 26. Una composición farmacéutica según la reivindicación 3, en la que la grasa semisólida se selecciona entre mono-, di- y triglicéridos.

27. Una composición farmacéutica según la reivindicación 26, en la que los mono-, di- y triglicéridos se seleccionan del grupo que consiste en palmitoestearato de glicerilo, una mezcla de mono-, di- y triésteres de glicerol, mono-, y diésteres de polietilen glicol y polietilen glicol libre.

28. Una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 27, en la que el alcohol de cadena corta se selecciona entre etanol, propilen glicol o glicerol.

30 29. Una forma de dosis unitaria cargada con una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 28.

30. Una forma de dosis unitaria según la reivindicación 29, en forma de cápsula.

35 31. Una forma de dosis unitaria según la reivindicación 30, en la que la cápsula es una cápsula de gelatina dura.

32. Una forma de dosis unitaria según la reivindicación 29, siendo dicha cápsula una cápsula de gelatina blanda.

40 33. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de dolor.

34. Uso de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 32 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la inflamación.

45

50

55

60

65