

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA QUE COMPRENDE ITRACONAZOL

DOCUMENTO DE PRIORIDAD

5 Esta Solicitud de Patente reivindica prioridad sobre la Solicitud de Patente Provisoria de la India Núm. 202121026278 (presentada el 13 de junio de 2021), cuyos contenidos se incorporan en la presente memoria como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10 La invención se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol que proporciona una reducción en la cantidad de píldoras en el tratamiento de infecciones fúngicas, incluidas infecciones superficiales, tal como onicomycosis, así como infecciones fúngicas sistémicas, por ejemplo, blastomycosis pulmonar o extrapulmonar, histoplasmosis, y aspergilosis. La solicitud también se refiere a un procedimiento para preparar la composición farmacéutica que comprende itraconazol.

15

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

 El itraconazol es un compuesto antifúngico triazol de amplio espectro disponible para el tratamiento de infecciones fúngicas, incluidas infecciones superficiales, tal como onicomycosis, así como también infecciones fúngicas sistémicas, por ejemplo, 20 blastomycosis pulmonar y extrapulmonar, histoplasmosis, incluida enfermedad pulmonar cavitaria crónica y diseminada, histoplasmosis no meníngea y aspergilosis pulmonar y extrapulmonar en pacientes intolerantes o refractarios al tratamiento con anfotericina B.

 El itraconazol es un fármaco muy variable con una baja biodisponibilidad del 55%. La dosis máxima diaria de las cápsulas de itraconazol convencionales en situaciones que 25 ponen en peligro la vida es de 600 mg (seis cápsulas de concentración de 100 mg en tres dosis divididas de 200 mg).

 La biodisponibilidad de la forma de dosificación convencional de cápsulas de itraconazol varía ampliamente tanto entre individuos (interindividuo) como de dosis a dosis en un solo individuo (intraindividuo). Para lograr la máxima absorción, las cápsulas de 30 itraconazol convencionales deben tomarse con alimentos y en presencia de un entorno

gástrico ácido ya que la biodisponibilidad del itraconazol aumenta cuando se ingiere en ayunas.

Esta variabilidad inter e intraindividuo es motivo de preocupación, ya que es sabido que el itraconazol tiene efectos secundarios dañinos, especialmente en caso de sobredosis.

5 El itraconazol es bien conocido por llevar un recuadro negro de advertencia sobre la aparición o el empeoramiento de insuficiencia cardíaca congestiva. El riesgo de cardiotoxicidad aumenta con una dosis superior a 400 mg/día. Los otros efectos secundarios son náuseas, dolor abdominal, dispepsia, malestar gastrointestinal, trastornos menstruales, mareos, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor de cabeza, aumento de los
10 niveles de enzimas hepáticas, prurito, erupción cutánea, angioedema y urticaria. Por el otro lado, cuando se administra una cantidad insuficiente de itraconazol, la eficacia del itraconazol es mínima y puede contribuir a la resistencia al fármaco.

La Publicación Internacional Núm. WO 2013/192566 desvela composiciones farmacéuticas, tal como formas de dosificación orales sólidas, que comprenden itraconazol,
15 procedimientos para preparar las composiciones y procedimientos para usar las mismas para tratar trastornos que incluyen, entre otros, infecciones fúngicas. Esta solicitud de patente no menciona los desafíos de tener un alto contenido de itraconazol y la estabilidad de la composición.

Algunas formas de dosificación orales sólidas que contienen estearato de magnesio
20 como lubricante son conocidas por su hidrofobicidad y su posible efecto negativo sobre la disolución de las sustancias activas. El artículo de *Demuth et al* (Mol. Pharmaceutics, 2017, 14, 11, páginas 3927–3934) desvela una disolución deteriorada de itraconazol en presencia de estearato de magnesio.

Por lo tanto, existe la necesidad de una composición farmacéutica oral, sólida y
25 estable que comprenda itraconazol que proporcione una dosis terapéuticamente eficaz, tenga una mejor biodisponibilidad que dé como resultado una dosis baja, tenga un alto contenido de fármaco, una disolución satisfactoria y proporcione una reducción en la cantidad de píldoras que, en última instancia, dé como resultado una conformidad mejor y segura del paciente en condiciones agudas o crónicas o que ponen en peligro la vida.

30

SUMARIO DE LA INVENCION

En una realización, la invención se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución.

5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol, (b) polímero de matriz y (c) agentes mejoradores de la disolución.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende:

- (a) itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa;
- (b) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

10 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y agentes mejoradores de la disolución seleccionados entre combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

15 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 50 mg a 300 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados entre una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

20 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 50 mg a 400 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa,

hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados entre una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en la que

- 5 a. itraconazol está presente en una cantidad de 20% p/p a 60% p/p, preferentemente de 30% p/p a 50% p/p y más preferentemente 40% p/p en peso total de la dispersión sólida;
- b. la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en
10 el peso de itraconazol;
- c. los agentes mejoradores de la disolución están presentes preferentemente en una cantidad de 10% p/p a 80% p/p, más preferentemente en una cantidad de 20% p/p a 70% p/p, lo más preferentemente en una cantidad de 30% p/p a 60 % p/p en peso total de la composición;

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende:

- (a) itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa;
- (b) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en la que
15 i. itraconazol está presente en una cantidad de 50 mg o 65 mg o 100 mg o 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg
ii. itraconazol está presente en una cantidad de 20% p/p a 60% p/p, preferentemente de 30% p/p a 50% p/p y más preferentemente 40% p/p en peso total de la dispersión sólida;
- 20 iii. la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol;

iv. los agentes mejoradores de la disolución están presentes preferentemente en una cantidad de 10% p/p a 80% p/p, más preferentemente en una cantidad de 20% p/p a 70% p/p, lo más preferentemente en una cantidad de 30% p/p a 60 % p/p en peso total de la composición;

- 5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 50 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico
- 10 dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

- Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 65 mg, (b) polímero de matriz
- 15 seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

- 20 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 100 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c)
- 25 agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

- Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa,
- 30 hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato

cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz, en la que el itraconazol está disperso en una fase de polímero de matriz; en el que itraconazol está presente en una cantidad de 20 % p/p a 60 % p/p, preferentemente de 30 % p/p a 50 % p/p y más preferentemente 40 % p/p en peso total de la dispersión sólida; en la que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa en la que itraconazol está disperso en la fase polimérica de la matriz; en el que itraconazol está presente en una cantidad de 20 % p/p a 60 % p/p, preferentemente de 30 % p/p a 50 % p/p y más preferentemente 40 % p/p en peso total de la dispersión sólida; en el que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 200 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 300 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c)

agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 400 mg, (b) polímero de matriz seleccionado de ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato
10 cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol está presente en una cantidad de 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa,
15 polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa en los que el itraconazol está disperso en una fase polimérica de matriz; en el que itraconazol está presente en una cantidad de 20 % p/p a 60 % p/p, preferentemente de 30 % p/p a 50 % p/p y más preferentemente 40 % p/p en peso total de la dispersión sólida; en el que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de
20 aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol.

En otra realización, la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:0,5 a aproximadamente 1:5 con base en el peso de itraconazol.

25 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol que minimiza el número de cápsulas necesarias para la dosis terapéuticamente eficaz, idealmente a menos de 4 unidades, preferentemente dos o tres unidades.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable
30 que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución en la que dicha composición carece de estearato de magnesio.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución en donde dicha composición está desprovista de tensioactivo.

5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad de 50 mg o 65 mg o 100 mg o 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg de itraconazol.

10 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 20 % p/p al 60 % p/p, preferentemente de 30% p/p a 50% p/p y más preferentemente 40% p/p en peso total de la dispersión sólida.

15 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que los agentes mejoradores de la disolución están preferentemente presentes en una cantidad del 10% p/p al 80% p/p, más preferentemente en una cantidad de 20 % p/p a 70 % p/p, lo más preferentemente en una cantidad de 30 % p/p a 60 % p/p en peso total de la composición.

20 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 20% al 60%, y preferentemente del 30% al 50% y más preferentemente 40% en peso de la dispersión sólida.

25 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1: 1,5, con base en el peso de itraconazol.

30 En otra realización, el polímero de matriz es ftalato de hipromelosa.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende

- a) itraconazol en una cantidad de 130 mg en una dispersión sólida con un polímero de matriz en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 20 % p/p al 60 % p/p en peso total de la dispersión sólida; y
- b) agentes mejoradores de la disolución.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 30 % p/p al 50 % p/p en peso total de la dispersión sólida.

- 10 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que el itraconazol está presente en una cantidad de aproximadamente el 40 % p/p del peso total de la dispersión sólida.

- 15 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que el polímero de matriz se selecciona de ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa.

- 20 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que los agentes mejoradores de la disolución son seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que los agentes mejoradores de la disolución están presentes en una cantidad del 10% p/p al 80% p/p en peso total de la composición.

- 25 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que los agentes mejoradores de la disolución están presentes en una cantidad del 20% p/p al 70% p/p en peso total de la composición.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable, en la que los agentes mejoradores de la disolución están presentes en una cantidad del 30% p/p al 60% p/p en peso total de la composición.

En otra realización, el agente mejorador de la disolución es una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada en una proporción de 1:1 a 1:4.

En otra realización, los agentes mejoradores de la disolución es una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en una proporción de 1:1 a 1:4.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en forma de dosificación en cápsula.

Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol que comprende:

- (i) una cantidad adecuada de itraconazol con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz disuelta en disolvente con agitación continua;
- (ii) la solución de la etapa (i) secada por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión secada adicionalmente en una secadora adecuada.
- (iii) la dispersión sólida de itraconazol y el polímero de matriz mezclados adecuadamente con agentes mejoradores de la disolución y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como desintegrantes, lubricantes o deslizantes;
- (iv) la mezcla de la etapa (iii) cargada en cápsulas adecuadas.

Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol mediante un procedimiento de mezcla.

Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol mediante un procedimiento de compactación con rodillo.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

También debe comprenderse que la terminología utilizada en la presente memoria es para describir realizaciones particulares únicamente y no pretende ser limitante. Las formas singulares del término "un", "una" y "el/la" incluyen referencias en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

El término "composición farmacéutica oral, sólida y estable" significa una composición farmacéutica oral sólida que exhibe una estabilidad química sustancial

(ensayo/impureza total) de itraconazol y no menos de 70 % (C) de la cantidad declarada de itraconazol se disuelve en 60 minutos en condiciones de disolución especificadas durante un período de 3 meses o 6 meses o 9 meses o 12 meses o 24 meses en condiciones ambientales (por ejemplo, aproximadamente 30°C y una humedad relativa (HR) de aproximadamente 75%) o en condiciones aceleradas (por ejemplo, a aproximadamente 40°C y aproximadamente 75% de HR).

Las condiciones de disolución utilizadas son 0,5 % de SLS en Agua/75 RPM/900 ml/paleta y el límite es no menos de 70 % (C) de la cantidad declarada de itraconazol disuelto en 60 minutos.

El término "itraconazol", tal como se utiliza en la presente memoria, incluye la forma básica y sus sales, solvatos, hidratos, profármacos, enantiómeros, ésteres, polimorfos, complejos y cocristales farmacéuticamente aceptables.

El término "ingrediente activo" (usado indistintamente con "activo" o "agente activo" o "fármaco" o "medicamento") como se usa en la presente memoria incluye itraconazol.

Como se usa en la presente memoria, el término "polímero de matriz" significa un material que presenta baja higroscopicidad y alta temperatura de reblandecimiento que comprende un polímero o una mezcla de dos o más polímeros.

Tal como se utiliza en la presente memoria, "baja higroscopicidad" significa que tiene un contenido de agua en equilibrio <10 % a un 50 % de humedad relativa, de acuerdo con lo determinado por Absorción Dinámica de Vapor (DVS), desvelado en Bergren, MS Int. J. Pharm 103:103-114 (1994).

Tal como se utiliza en la presente memoria, "alta temperatura de reblandecimiento" significa que el material, en su forma "tal como se recibe" (es decir, sin haber sido expuesto a alta humedad) exhibe una temperatura de transición vítrea (Tg) o punto de fusión (Tm) >100°C, de acuerdo con lo determinado por calorimetría diferencial de barrido (DSC). El experto en la técnica apreciará que Tg es una medida apropiada para polímeros que están en un estado o forma amorfa y Tm es una medida que es apropiada para polímeros que están en un estado o forma cristalina.

Los polímeros de matriz adecuados para uso en la invención incluyen: ftalato de hipromelosa (ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCP), copovidona, acetato

succinato de hipromelosa (acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, HPMCAS), hipromelosa (hidroxipropilmetilcelulosa, HPMC), polimetacrilatos (poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo 1:1; poli(ácido metacrílico, acrilato de etilo) 1:1), hidroxipropilcelulosa (HPC) y acetato ftalato de celulosa (CAP).

5 Tal como se utiliza en la presente memoria, el término "agentes mejoradores de la disolución" significa una combinación de excipientes específicos farmacéuticamente aceptables que ayudan en el aumento de la disolución de la composición farmacéutica oral sólida que comprende itraconazol. Se ha descubierto que el uso de esta combinación de excipientes específicos seleccionados de la combinación de (i) fosfato de calcio dibásico y
10 (ii) celulosa microcristalina silicificada o combinación de (i) fosfato de calcio dibásico y (ii) celulosa microcristalina aumentaba significativamente la disolución de la composición farmacéutica oral sólida que comprende itraconazol. Los componentes de los “agentes mejoradores de la disolución” son fosfato cálcico dibásico o fosfato dicálcico o fosfato cálcico dibásico (anhidro), celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada
15 (PROSOLV® SMCC 50), AVICEL® DG (Celulosa Microcristalina + Fosfato Dicálcico Anhidro; 75:25). AVICEL®DG es una combinación sinérgica de 75 por ciento de celulosa microcristalina y 25 por ciento de fosfato de calcio dibásico anhidro, producida utilizando una tecnología de coprocesamiento, de secado por aspersion. Los “agentes mejoradores de la disolución” de acuerdo con la presente invención son una combinación de dos
20 excipientes diferentes, en la que el fosfato de calcio dibásico es común y el otro excipiente puede ser celulosa microcristalina u otro excipiente adecuado.

Los diversos excipientes farmacéuticamente aceptables son seleccionados del grupo de diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes y deslizantes. Se pueden incluir excipientes adicionales en la formulación.

25 Los diluyentes adecuados incluyen, por ejemplo, lactosa, azúcar, almidones, almidones modificados, manitol, sorbitol, sulfato de calcio, xilitol, lactitol y similares.

Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, goma arábica, goma tragacanto, goma guar, pectina, aglutinantes de cera, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, gelatina,
30 polivinilpirrolidona (PVP), alginato de sodio y similares.

Los desintegrantes adecuados incluyen, por ejemplo, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato de almidón sódico, y similares.

Los lubricantes adecuados incluyen, por ejemplo, estearil fumarato de sodio, polietilenglicol, talco y similares.

5 Los deslizantes adecuados incluyen, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, y similares.

Los excipientes convencionales adicionales que se pueden añadir incluyen conservantes, estabilizadores, antioxidantes, antiadherentes o deslizantes.

10 Otros diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes y excipientes adicionales adecuados que pueden usarse se describen en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 9° edición; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3° Edición; Remington's Pharmaceutical Sciences 23° Edición.

En determinadas realizaciones, uno o más diluyentes estarán presentes en una cantidad del 1 % p/p al 70 % p/p en peso total de la composición. En determinadas realizaciones, uno o más desintegrantes estarán presentes en una cantidad del 1 % p/p al 20 % p/p y especialmente del 4 % p/p al 10 % p/p en peso total de la composición.

20 El término "dispersión sólida", tal como se utiliza en la presente memoria, significa sistemas en los que el itraconazol está disperso en una matriz polimérica. En la presente invención, la definición de una dispersión sólida no abarca mezclas físicas de operaciones de mezclado seco o húmedo u operaciones de mezclado en seco.

El procedimiento para preparar dispersiones sólidas es conocido en la técnica y normalmente comprende las etapas de disolver el fármaco y el polímero de matriz en un disolvente común y evaporar el disolvente. El disolvente se puede seleccionar de forma rutinaria de acuerdo con el polímero utilizado. Los ejemplos de disolventes son: acetona, acetona/diclorometano, metanol/diclorometano, diclorometano/etanol, acetona/agua, acetona/metanol, acetona/etanol, diclorometano/etanol o etanol/agua. Los procedimientos para evaporar disolventes incluyen evaporación giratoria, secado por aspersión, liofilización y evaporación de película fina. Alternativamente, la eliminación del disolvente se puede lograr mediante congelación criogénica seguida de liofilización. Se pueden utilizar otras técnicas tales como extrusión en estado fundido, precipitación controlada por

disolvente, precipitación controlada por pH, tecnología de fluidos supercríticos y comolienda criogénica.

La composición de dispersión sólida de itraconazol con tipos particulares de polímero de matriz aumentó la biodisponibilidad de itraconazol en comparación con el
5 producto en cápsula convencional. El aumento de la biodisponibilidad podría ser útil para permitir una reducción en la dosis diaria de itraconazol requerida para lograr una exposición biológica comparable a la observada con una formulación convencional, por ejemplo, una cápsula convencional de itraconazol. Al aumentar la dosis unitaria de la composición de mayor biodisponibilidad, se puede reducir la frecuencia de dosificación
10 junto con la reducción de los efectos secundarios. Las formulaciones de dispersión sólida de la invención exhiben una mayor biodisponibilidad y al aumentar la carga de fármaco es probable que requieran menos unidades de dosis en comparación con las formulaciones de itraconazol convencionales. Sin embargo, hubo desafíos en términos de desarrollo de una composición farmacéutica oral sólida que comprende itraconazol en una dispersión sólida
15 con una matriz polimérica, que se analizan y resuelven en la presente invención.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable
20 que comprende (a) itraconazol, (b) polímero de matriz y (c) agentes mejoradores de la disolución.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende:

- (a) itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa;
- (b) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz

seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y agentes mejoradores de la disolución seleccionados entre combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 50 mg a 300 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados entre una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 65 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa y (c) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz, en la que el itraconazol está disperso en una fase de polímero de matriz; en el que itraconazol está presente en una cantidad de 20 % p/p a 60 % p/p, preferentemente de 30 % p/p a 50 % p/p y más preferentemente 40 % p/p en peso total de la dispersión sólida; en la que la

proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende (a) itraconazol en una cantidad de 130 mg, (b) polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa en la que itraconazol está disperso en la fase polimérica de la matriz; en el que itraconazol está presente en una cantidad de 20 % p/p a 60 % p/p, preferentemente de 30 % p/p a 50 % p/p y más preferentemente 40 % p/p en peso total de la dispersión sólida; en la que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol que minimiza el número de cápsulas necesarias para la dosis terapéuticamente eficaz, idealmente a menos de 4 unidades, preferentemente dos o tres unidades.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución en la que dicha composición carece de estearato de magnesio.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución en la que dicha composición está desprovista de tensioactivo.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad de 50 mg o 65 mg o 100 mg o 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg de itraconazol.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 20

% p/p al 60 % p/p, preferentemente de 30% p/p a 50% p/p y más preferentemente 40% p/p en peso total de la dispersión sólida.

5 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que los agentes mejoradores de la disolución están preferentemente presentes en una cantidad del 10% p/p al 80% p/p, más preferentemente en una cantidad de 20 % p/p a 70 % p/p, lo más preferentemente en una cantidad de 30 % p/p a 60 % p/p en peso total de la composición.

10 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que el itraconazol está presente en una cantidad del 20% al 60%, y preferentemente del 30% al 50% y más preferentemente 40% en peso de la dispersión sólida.

15 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz y agentes mejoradores de la disolución, en la que la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1: 1,5, con base en el peso de itraconazol.

En otra realización, el polímero de matriz es ftalato de hipromelosa.

20 En otra realización, el agente mejorador de la disolución es una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada en una proporción de 1:1 a 1:4.

En otra realización, los agentes mejoradores de la disolución es una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en una proporción de 1:1 a 1:4.

25 Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende itraconazol en forma de dosificación en cápsula.

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende:

- a) itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa;

- b) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en la que
- i. itraconazol está presente en una cantidad de 50 mg o 65 mg o 100 mg o 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg
- ii. itraconazol está presente en una cantidad de 20% p/p a 60% p/p, preferentemente de 30% p/p a 50% p/p y más preferentemente 40% p/p en peso total de la dispersión sólida;
- 5 iii. la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3, o aproximadamente 1:1,5, con base en el peso de itraconazol;
- 10 iv. los agentes mejoradores de la disolución están presentes preferentemente en una cantidad de 10% p/p a 80% p/p, más preferentemente en una cantidad de 20% p/p a 70% p/p, lo más preferentemente en una cantidad de 30% p/p a 60 % p/p en peso total de la composición;

Otra realización se refiere a una composición farmacéutica oral, sólida y estable que comprende:

- a) itraconazol en una dispersión sólida con un polímero de matriz seleccionado entre ftalato de hipromelosa, copovidona, acetato succinato de hipromelosa, hipromelosa, polimetacrilatos, hidroxipropilcelulosa y acetato ftalato de celulosa;
- b) agentes mejoradores de la disolución seleccionados de una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina silicificada o una combinación de (i) fosfato cálcico dibásico y (ii) celulosa microcristalina en la que
- i. itraconazol está presente en una cantidad de 50 mg o 65 mg o 100 mg o 130 mg o 150 mg o 195 mg o 200 mg o 250 mg o 260 mg o 300 mg o 400 mg
- 15 ii. itraconazol está presente en una cantidad del 20 % p/p al 60 % p/p en peso total de la dispersión sólida;
- iii. la proporción en peso de itraconazol a polímero de matriz está en el intervalo de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:3 con base en el peso de itraconazol;

- iv. los agentes mejoradores de la disolución están preferentemente presentes en una cantidad del 20% p/p al 70% p/p en peso total de la composición.

Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol que comprende:

- 5 (i) una cantidad adecuada de itraconazol con una cantidad deseada de al menos un polímero de matriz disuelta en disolvente con agitación continua;
- (ii) la solución de la etapa (i) secada por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión secada adicionalmente en una secadora adecuada.
- 10 (iii) la dispersión sólida de itraconazol y el polímero de matriz mezclados adecuadamente con agentes mejoradores de la disolución y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables como desintegrantes, lubricantes o deslizantes;
- (iv) la mezcla de la etapa (iii) cargada en cápsulas adecuadas.

- Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol mediante un procedimiento de mezcla.
- 15

Otra realización se refiere a un procedimiento para producir una composición farmacéutica oral, sólida y estable de itraconazol mediante un procedimiento de compactación con rodillo.

- La composición farmacéutica oral sólida puede estar presente en forma de cápsula, comprimido, polvo, bolsita y similares, y particularmente una cápsula. La composición también puede comprender uno o más agentes antifúngicos adicionales.
- 20

Ejemplos comparativos

- 25 Tabla 1: Detalles de composición y disolución del Ejemplo Comparativo 1 - 3

Detalles de composición	Ejemplo comparativo 1 (Mg/Cápsula)	Ejemplo comparativo 2 (Mg/Cápsula)	Ejemplo comparativo 3 (Mg/Cápsula)
Etapas A			
Itraconazol	130,00	130,00	130,00
Ftalato de hipromelosa	200,00	200,00	200,00
Cloruro de metileno	q.s.	q.s.	q.s.
Etanol	q.s.	q.s.	q.s.
Etapas B			
Celulosa microcristalina	116,78	-	-

Fosfato dicálcico anhidro	-	179,50	-
Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLV® SMCC)	-	-	172,70
Glicolato de almidón de sodio	58,85	42,00	42,00
Dióxido de silicio coloidal	3,12	3,20	-
Fumarato de estearilo de sodio	6,25	5,30	5,30
Peso total de llenado	515,00	560,00	550,00
Tamaño de la cápsula	“00”	“00”	“00”
Parámetros de disolución de acuerdo con el medio BP: (0,5 % SLS en agua/ 75 RPM/900 ml/paleta) Límite: no menos de 70 % (C) en 60 min	64,5% en 60 minutos	54,2 % en 60 minutos	47,5 % en 60 minutos

Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;
2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;
3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa B y se cargó en cápsulas adecuadas.

En los ejemplos comparativos 1-3, se ha descubierto que la disolución era baja (menos del 70% en 60 minutos). Se ha observado que el uso de Celulosa Microcristalina o Celulosa Microcristalina Silicificada (PROSOLV® SMCC) o Fosfato Dicálcico Anhidro no son suficientes para lograr la disolución deseada de itraconazol en 60 minutos.

Ejemplos

Tabla 2: Detalles de composición y disolución del Ejemplo 1 – 2

Detalles de composición	Ejemplo 1 (Mg/Cápsula)	Ejemplo 2 (Mg/Cápsula)
Etapa A		
Itraconazol	130,00	130,00
Ftalato de hipromelosa	200,00	200,00
Cloruro de metileno	q.s.	q.s.

Etanol	q.s.	q.s.
Etapas de fabricación:		
Etapas de fabricación:		
Celulosa microcristalina + Fosfato dicálcico anhidro (AVICEL® DG; 75:25)	169,50	-
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV® SMCC 50)	-	119,50
Fosfato dicálcico	-	50,00
Glicolato de almidón de sodio	42,00	42,00
Dióxido de silicio coloidal	3,20	3,20
Fumarato de estearilo de sodio	5,30	5,30
Peso total de llenado	550,00	550,00
Tamaño de la cápsula	“00”	“00”
Parámetros de disolución de acuerdo con el medio BP:		
(0,5% SLS en agua/ 75 RPM/900ml/paleta) Límite:	100,6 % en 60 minutos	91,8 % en 60 minutos
No menos de 70%(C) disuelto en 60 min		

Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;
2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;
3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa B y se cargó en cápsulas adecuadas.

Tabla 2: Datos de estabilidad del Ejemplo 1 a 30°C / 75% HR

Cápsulas de itraconazol 130 mg	Inicial	1 mes 30°C / 75% HR	2 meses 30°C / 75% HR	3 meses 30°C / 75% HR	6 meses 30°C / 75% HR
Impureza total (no más de 1%)	0,51	0,53	0,54	0,63	0,60
Ensayo (95% - 105%)	99,1	101,3	102,2	102,1	101,5
Disolución (No menos de 70% (C) en 60 min)	100,6	101,2	100,9	101,4	94,9

Tabla 3: Datos de estabilidad del Ejemplo 1 a 40°C / 75% HR

Cápsulas de itraconazol 130 mg	Inicial	1 mes 40°C / 75% HR	2 meses 40°C / 75% HR	3 meses 40°C / 75% HR	6 meses 40°C / 75% HR
Impureza total (no más de 1%)	0,51	0,53	0,57	0,63	0,58
Ensayo (95% - 105%)	99,1	100,7	102,7	101,8	103,5
Disolución (No menos de 70% (C) en 60 min)	100,6	95,3	96,0	93,0	89,7

Tabla 4: Detalles de composición y disolución del Ejemplo 3

Detalles de composición	Ejemplo 3 (Mg/Cápsula)
Etapas de fabricación:	
Etapas de fabricación:	
Itraconazol	65,00
Ftalato de hipromelosa	100,00
Cloruro de metileno	q.s.
Etanol	q.s.
Etapas de fabricación:	
Celulosa microcristalina + Fosfato dicálcico anhidro (AVICEL® DG; 75:25)	84,75
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV® SMCC 50)	-
Fosfato dicálcico	-
Glicolato de almidón de sodio	21,00
Dióxido de silicio coloidal	1,60
Fumarato de estearilo de sodio	2,65
Peso total de llenado	275,00
Tamaño de la cápsula	"0"
Parámetros de disolución de acuerdo con el medio BP:	
(0.5% SLS en agua/ 75 RPM/900ml/paleta) Límite:	97,2% en 60 minutos
No menos de 70% (C) disuelto en 60 min	

5

Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;

10 2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;

3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa B y se cargó en cápsulas adecuadas.

Tabla 5: Detalles de composición y disolución del Ejemplo 4

5

Detalles de composición	Ejemplo 4 (Mg/Cápsula)
Etapa A – Dispersión Sólida	
Itraconazol	130,00
Ftalato de hipromelosa	200,00
Cloruro de metileno	q.s.
Etanol	q.s.
Etapa B – Compactación con rodillo	
Fosfato dicálcico anhidro	80,00
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV® SMCC 50)	188,10
Glicolato de almidón de sodio	42,00
Fumarato de estearilo de sodio	1,40
Etapa C – Extragranular	
Dióxido de silicio coloidal	3,20
Fumarato de estearilo de sodio	5,30
Peso total de llenado en cápsula	650,00
Parámetros de disolución de acuerdo con el medio BP: (0,5% SLS en agua/ 75 RPM/900ml/paleta) Límite: No menos de 70% (C) disuelto en 60 min	83,5 % en 60 minutos

Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;
2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;
3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se compactó con un rodillo con excipientes de la Etapa B en un compactador de rodillo. La masa compactada se molió y tamizó.
4. La mezcla de la etapa (3) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa C y se cargó en cápsulas adecuadas.

Se observa que el uso de los agentes mejoradores de la disolución en los Ejemplos 1-4 han dado como resultado el logro del perfil de disolución deseado de itraconazol.

20

Tabla 6: Composición de los Ejemplos 5 – 7

Detalles de composición	Ejemplo 5 (Mg/Cápsula)	Ejemplo 6 (Mg/Cápsula)	Ejemplo 7 (Mg/Cápsula)
Etapas A			
Itraconazol	130,00	130,00	130,00
Ftalato de hipromelosa	200,00	200,00	195,00
Cloruro de metileno	q.s.	q.s.	q.s.
Etanol	q.s.	q.s.	q.s.
Etapas B			
Celulosa microcristalina + Fosfato dicálcico anhidro (AVICEL® DG; 75:25)	-	-	174,50
Celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV® SMCC 50)	42,38	84,75	-
Fosfato dicálcico	127,12	84,75	-
Glicolato de almidón de sodio	42,00	42,00	42,00
Dióxido de silicio coloidal	3,20	3,20	3,20
Fumarato de estearilo de sodio	5,30	5,30	5,30
Peso total de llenado	550,00	550,00	550,00
Tamaño de la cápsula	“00”	“00”	“00”

5 Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;

2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;

3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa B y se cargó en cápsulas adecuadas.

15 Tabla 7: Composición de Ejemplos 8 – 10

Detalles de composición	Ejemplo 8 (Mg/Cápsula)	Ejemplo 9 (Mg/Cápsula)	Ejemplo 10 (Mg/Cápsula)
Etapas A			
Itraconazol	130,00	130,00	130,00
Ftalato de hipromelosa	390,00	520,00	87,00
Cloruro de metileno	q.s.	q.s.	q.s.

Etanol	q.s.	q.s.	q.s.
Etapas de fabricación			
Etapas de fabricación			
Celulosa microcristalina + Fosfato dicálcico anhidro (AVICEL® DG; 75:25)	97,77	92,77	470,77
Glicolato de almidón de sodio	68,73	68,73	68,73
Dióxido de silicio coloidal	4,50	4,50	4,50
Fumarato de estearilo de sodio	9,00	9,00	9,00
Peso total de llenado	700,00	825,00	770,00

Etapas de fabricación:

1. Itraconazol y Ftalato de hipromelosa se disolvieron en cloruro de metileno y etanol con agitación continua;

5 2. La solución de la etapa (1) se secó por aspersión para formar una dispersión sólida como un polvo secado por aspersión. La dispersión sólida secada por aspersión se secó adicionalmente en una secadora adecuada;

3. La dispersión sólida seca de fármaco-polímero de la etapa (2) se mezcló adecuadamente con los excipientes de la Etapa B y se cargó en cápsulas adecuadas.

10 Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe comprenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y la aplicación de la presente invención. Por lo tanto, debe comprenderse que se pueden realizar numerosas modificaciones a las realizaciones ilustrativas y que se pueden idear otras disposiciones sin apartarse del espíritu y alcance de la presente invención como se describe anteriormente.

15 Todas las publicaciones, patentes y solicitudes de patente citadas en esta solicitud se incorporan en la presente memoria como referencia en la misma medida como si cada publicación, patente o solicitud de patente individual estuviera específica e individualmente indicada para incorporarse en la presente memoria como referencia.

20

25