

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 032**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006** **E 06776678 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 1912625**

54 Título: **Composiciones de itraconazol con biodisponibilidad mejorada**

30 Prioridad:

08.08.2005 US 595816 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.05.2016

73 Titular/es:

ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG (50.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE y
BARRIER THERAPEUTICS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

BERNDL, GUNTHER;
DEGENHARDT, MATTHIAS;
MÄGERLEIN, MARKUS y
DISPERSYN, GERRIT

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 571 032 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

Composiciones de itraconazol con biodisponibilidad mejorada

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas novedosas de itraconazol así como a un proceso para su preparación.

El desarrollo de composiciones farmacéuticas que tienen buena biodisponibilidad de itraconazol, un compuesto que es prácticamente insoluble en medio acuoso, sigue siendo uno de los retos principales del desarrollo farmacéutico de este compuesto.

10 Itraconazol o (+)-cis-4-[4-[4-[[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-ona, es un compuesto antifúngico de espectro amplio desarrollado para uso oral, parenteral y tópico y se divulga en el documento US-4,267,179.

15 El documento WO 97/44014 divulga una composición de itraconazol que comprende partículas que se pueden obtener al extrudir por fusión una mezcla que comprende itraconazol y un polímero soluble en agua apropiado, tal como hidroxipropil metilcelulosa, y posteriormente moliendo la mezcla extrudida por fusión. Estas composiciones exhibieron una biodisponibilidad mejorada de itraconazol sobre las formas de dosis oral de itraconazol conocidas al momento.

Verreck et al. divulgan dispersiones sólidas de itraconazol e hidroxipropilmetilcelulosa mediante extrusión por fundido que tiene una tasa de disolución significativamente mejorada en comparación con la mezcla física (Verreck, International Journal of Pharmaceutics, Volumen 251, Páginas 165-174, 01-2003).

25 No obstante, es deseable proveer formas de dosis de itraconazol con todavía mayor biodisponibilidad.

Este objetivo se cumple por un producto de dispersión sólida que comprende itraconazol e hidroxipropil metilcelulosa, que satisface la fórmula

$$30 \quad 0,35 > \Delta H_{tr}$$

(en donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) acompañando una transición a una temperatura pico endotérmica en la escala de alrededor de 240 °C a aproximadamente 250 °C).

35 Preferiblemente, el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

$$0,20 > \Delta H_{tr}$$

Más preferiblemente, el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

$$40 \quad 0,15 > \Delta H_{tr}$$

El ΔH_{tr} se determina por medición de calorimetría de selección diferencial (DSC). Más específicamente, primero se prepara una curva de endotermia fundiendo por el siguiente método usando un calorímetro de selección diferencial. Una muestra finamente molida del producto de dispersión se coloca en una charola de aluminio abierta de un calorímetro de selección diferencial. La endotermia entre -20 °C y 300 °C se obtiene al calentar la muestra a una velocidad de elevación de temperatura de 10 °C/minuto. Se observa un pico máximo en la curva de endotermia de fusión así preparada en la escala de alrededor de 240 °C a aproximadamente 250 °C (en lo sucesivo también referido como "endotermia a aproximadamente 240 °C"), y la velocidad de cambio de entalpía observada ahí, en términos de Joules por un gramo de producto de dispersión sólida, se determina ser la endotermia ΔH_{tr} . La velocidad de cambio de entalpía corresponde al área encerrada entre el pico y la línea base interpolada.

50 El término "dispersión sólida" define un sistema en un estado sólido (en oposición a un estado líquido o gaseoso) que comprende al menos dos componentes, en donde un componente se dispersa más o menos uniformemente en el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme u homogénea o consiste de una fase (como se define en termodinámica), dicha dispersión es llamada una "solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos ya que los componentes ahí forman prontamente soluciones líquidas cuando hacen contacto con un medio líquido tal como jugo gástrico. Esta propensión aumentada para disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para disolver los componentes de una solución sólida es menos que la requerida para disolver los componentes de una fase sólida cristalina o microcristalina.

60 El término "producto de dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos homogéneas a lo largo que las soluciones sólidas. Dichas dispersiones no son química y físicamente uniformes a lo largo o comprenden más de una fase. Estas abarcan sistemas que tienen partículas pequeñas, típicamente de menos de 1 μm en diámetro, de itraconazol disperso en una matriz de hidroxipropil metilcelulosa, así como sistemas que tienen partículas pequeñas de itraconazol disperso en una matriz de una solución sólida de itraconazol en hidroxipropil metilcelulosa. Los sistemas preferidos son aquellos en donde el itraconazol esté en una fase esencialmente no

crystalina ya que estos tienen una velocidad de disolución intrínsecamente más rápida que aquellos en donde parte o todo del itraconazol está en una forma microcristalina o cristalina. La ausencia de formas de itraconazol microcristalinas o cristalinas se puede establecer por análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).

Sin quererse limitar a la teoría, se cree que la "fusión" de polímero de un estado cristalino a un estado "líquido" nemático usa por lo general una vía que incluye un pasaje vía una fase mesomórfica (cristalina líquida). Si la hidroxipropil metilcelulosa de partida está "fundida" de manera incompleta, algunos dominios mesomórficos permanecen en la matriz polimérica. Se cree que los dominios mesomórficos tienen propiedades termodinámicas que los colocan intermedios entre fusión y cristales y, por tanto, la endotermia observada a aproximadamente 240 °C es atribuible al calor latente de transición, es decir, la fusión de los dominios mesomórficos. Conforme sea menor la velocidad de cambio de entalpía, menor será la proporción de dominios mesomórficos en la formulación y más homogénea será la matriz polimérica. La biodisponibilidad alta parece estar ligada a una matriz altamente homogénea.

Existen cuatro diaestereómeros de itraconazol, la preparación y utilidad de los cuales se divulga en WO 93/19061. El compuesto de itraconazol preferido es las formas ($\pm$)-(2R*,4S*) o cis de la base libre, teniendo el número de registro de resúmenes químicos [84625-61-6]. El término "itraconazol" como se usa en la presente debe incluir cualquiera de sus estereoisómeros o una mezcla de dos o tres o cuatro de sus estereoisómeros.

En vez de la base libre de itraconazol, se pueden usar sales ácidas de adición del mismo. Las sales ácidas de adición se pueden obtener al hacer reaccionar la base libre con un ácido apropiado. Los ácidos apropiados pueden incluir, por ejemplo, ácidos inorgánicos tales como ácidos hidrácidos, por ejemplo, ácido clorhídrico o bromhídrico, ácido sulfúrico; ácido nítrico; ácido fosfórico y similares; o ácidos orgánicos tales como, por ejemplo, ácido fórmico, acético, propanoico, hidroxiaético, 2-hidroxipropanoico, 2-oxopropanoico, etanodioico, propanodioico, butanodioico, (Z)-butano-dioico, (E)-butanodioico, 2-hidroxibutanodioico, 2,3-dihidroxibutano-dioico, 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico, metanosulfónico, etano-sulfónico, bencenosulfónico, 4-metilbencenosulfónico, ciclohexano-sulfónico, 2-hidroxibenzoico, 4-amino-2-hidroxibenzoico y ácidos similares.

La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) usada en llevar a cabo la invención contiene un número suficiente de grupos hidroxipropilo y metoxi para hacerla soluble en agua.

El contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo está preferiblemente en la escala de 23 a 42 % en peso. Más preferiblemente, el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo está en la escala de 30 a 42 % en peso. Preferiblemente, el contenido de grupo metoxi está en la escala de 19 a 30 % en peso (en particular 28 a 30 % en peso) y el contenido de grupo hidroxipropilo está en la escala de 4 a 12 % en peso (en particular 7 a 12 % en peso).

Hidroxipropil metilcelulosa es también conocida como hipromelosa (ver Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29a edición (Pharmaceutical Press, 1989) página 1435). Para HPMC, están comercialmente disponibles tres tipos: HPMC 2208, HPMC 2906, y HPMC 2910, dependiendo de los contenidos de grupos metoxi e hidroxipropilo. En el número de cuatro dígitos asociado con HPMC como se describió por Martindale, los primeros dos dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi y los terceros y cuartos dígitos la composición de porcentaje aproximado de grupos hidroxipropilo. Se especifica que hidroxipropil metil celulosa 2208 contiene 19 a 24 % en peso de grupos metoxi y 4 a 12 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total de 23 a 36 % en peso; hidroxipropil metil celulosa 2906 contiene 27 a 30 % en peso de grupos metoxi y 4 a 7.5 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total de 31 a 37.5 % en peso e hidroxipropil metil celulosa 2910 contiene 28 a 30 % en peso de grupos metoxi y 7 a 12 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total de 35 a 42 % en peso. Cualquiera de estas celulosas se puede usar en la práctica de la invención, con HPMC 2910 siendo especialmente preferida.

El peso molecular de la HPMC normalmente afecta tanto el perfil de liberación del extrudido molido como sus propiedades físicas. Un perfil de liberación deseado de esa manera se puede diseñar al elegir una HPMC de un peso molecular apropiado. Para liberación inmediata del ingrediente activo de las partículas, se prefiere un polímero de peso molecular bajo. Una HPMC de peso molecular alto es más probable que produzca una forma de dosis farmacéutica de liberación sostenida. El peso molecular de un éter de celulosa soluble en agua, tal como HPMC, se expresa por lo general en términos de la viscosidad aparente de una solución acuosa que contiene dos por ciento en peso de dicho éter de celulosa a 20 °C. Las HPMCs adecuadas incluyen aquellas que tienen una viscosidad de alrededor de 1 a aproximadamente 100 mPa.s, más preferible de alrededor de 3 a aproximadamente 15 mPa.s, y muy preferible a aproximadamente 5 mPa.s. El tipo muy preferido de HPMC que tiene una viscosidad de 5 mPa.s es la HPMC 2910 5 mPa.s. comercialmente disponible.

Aunque se cree que la distribución de tamaño de partícula del material de partida de HPMC es de influencia secundaria a las propiedades de producto de dispersión sólida, el material de partida de HPMC tiene de preferencia una distribución de tamaño (como se determina usando difracción de luz láser; Malvern Mastersizer) con d_{0.5} de no más e 125 µm, más preferible de no más de 100. Preferiblemente, d_{0.9} es no más de 300 µm, más preferible no más de 245 µm.

Preferiblemente, la relación de peso de itraconazol:hidroxi-propil metilcelulosa está en la escala de 1:1 a 1:17, más preferible 1:1 a 1:5. En el caso de (itraconazol):(HPMC 2910 5 mPa.s), esta relación puede variar de alrededor de 1:1 a aproximadamente 1:2 y es óptimamente aproximadamente 1:1,5 (o 2:3). El límite inferior se determina por consideraciones prácticas. De hecho, dado que la cantidad terapéuticamente efectiva de itraconazol es de alrededor de 50 mg a aproximadamente 400 mg por día, preferiblemente 200 mg por día, la relación de límite inferior se determina por la cantidad máxima de mezcla que se puede procesar en una forma de dosis de un tamaño práctico. Cuando la cantidad relativa de polímero soluble en agua excede el rango aceptable superior, la cantidad absoluta de mezcla necesaria para lograr un nivel terapéutico será también excelente para procesarse en una cápsula o comprimido. Los comprimidos, por ejemplo, pueden tener un peso máximo de aproximadamente 1 gramo, del cual un máximo de 90 % (p/p) puede ser el extrudido. En este caso, el límite inferior de la cantidad de itraconazol en comparación con hidroxipropil metilcelulosa será aproximadamente 1:17 (es decir, 50 mg itraconazol y 50 mg polímero).

Conforme aumenta la relación de itraconazol:hidroxipropil metilcelulosa (es decir, la cantidad de itraconazol aumenta relativa a la cantidad de polímero), entonces hay el riesgo de que el itraconazol no se disuelva lo suficiente en el polímero y así que no se obtenga la biodisponibilidad requerida. El grado al que se ha disuelto un compuesto en un polímero soluble en agua a menudo puede verificarse visualmente. Si el extrudido es claro, entonces probablemente el compuesto se haya disuelto por completo en el polímero soluble en agua. El límite superior de 1:1 itraconazol:hidroxipropil metilcelulosa se determina por el hecho de que se ha observado que, a esta relación, el extrudido resultante de extrudir itraconazol con HPMC 2910 5mPa.s no fue "claro", supuestamente debido al hecho de que no todo el itraconazol se ha disuelto en la HPMC. Se apreciará que el límite superior de 1:1 puede ser una subestimación para otros tipos de HPMC.

El producto de dispersión sólida de la invención se prepara por un proceso de fusión-extrusión.

El proceso de fusión-extrusión comprende típicamente los siguientes pasos:

- a) mezclar itraconazol e hidroxipropil metilcelulosa;
- b) calentar la mezcla para obtener una fusión homogénea,
- c) forzar la fusión así obtenida a través de una o más boquillas; y
- d) permitir que la fusión se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida.

Específicamente, el método comprende los siguientes pasos:

- a) mezclar itraconazol y una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas;
- b) calentar la mezcla, bajo condiciones previamente establecidas de temperatura, fuerza cortante y velocidad de producción, para obtener una fusión homogénea;
- c) forzar la fusión así obtenida a través de una o más boquillas;
- d) permitir que la fusión se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida;
- e) someter una muestra representativa del producto de dispersión sólida obtenido a medición de calorimetría de selección diferencial; y, de ser necesario,
- f) ajustar las condiciones de temperatura, fuerza cortante y velocidad de producción usadas en el paso b) de modo que el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

$$0,35 > \Delta H_{tr},$$

preferiblemente $0,20 > \Delta H_{tr}$,
más preferiblemente $0,15 > \Delta H_{tr}$,

(en donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) acompañando una transición a una temperatura pico endotérmica en la escala de alrededor de 240 °C a aproximadamente 250 °C).

Los términos "fusión" y "fusionando" deben interpretarse ampliamente. Para nuestros propósitos, estos términos no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino también se pueden referir a una transición a un estado vídrioso o un estado elástico, y en donde es posible para un componente de la mezcla incrustarse más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro componente(s) se disolverá en la fusión así formando una solución, que, al enfriarse, puede formar una solución sólida teniendo propiedades de disolución ventajosas.

La fusión y/o mezcla ocurre en un aparato usado de costumbre para este propósito. Son particularmente adecuados los extrusores o amasadores. Los extrusores adecuados incluyen extrusores de tornillo individuales, extrusores de tornillo engranado o de lo contrario extrusores de múltiples tornillos, preferiblemente extrusores de doble tornillo, que se pueden co-rotar o contrarrotar y están opcionalmente equipados con discos de amasado. El corazón de cualquier extrusor de compuesto de doble tornillo es sus tornillos. Típicamente, los tornillos comprenden elementos de entrada delantera para transportar los materiales; además, pueden comprender elementos de entrada en reversa para crear campos de presión, y amasadores y elementos de fuerza cortante para ejercer una acción de amasado a la fusión.

Los tornillos se pueden hacer intensivos de fuerza cortante o menos agresivos con base en el número y tipo de elementos de fuerza cortante integrados en el programa de tornillos.

La fusión varía de pastosa a viscosa. Antes de permitir que la fusión se solidifique, la fusión se puede moldear en casi cualquier forma deseada. La configuración del extrudido se lleva a cabo de manera conveniente por una calandria con dos rodillos en contra-rotación con depresiones mutuamente acoplado en su superficie. Una amplia escala de formas de comprimido se puede obtener al usar rodillos con formas diferentes de depresiones. Alternativamente, el extrudido se corta en piezas, ya sea antes (cortado en caliente) o después de la solidificación (cortado en frío).

En una realización, la fusión se extruye a través de un dado de ranura para obtener una película. La película así obtenida se estira opcionalmente, axial o biaxialmente. La película se puede cortar en el tamaño deseado.

Se ha descubierto que la entrada de energía durante la producción de fusión-extrusión es importante para biodisponibilidad buena. Con base en los resultados de los ejemplos que siguen, se postula que conforme sea mayor la entrada de energía en el proceso de extrusión, mejor será la dispersión de itraconazol en la matriz. Una endotermia menor a 240 °C es indicativo de mejor dispersión.

Uno de los parámetros más importantes que gobiernan la entrada de energía durante el proceso de fusión-extrusión es se mantiene la temperatura a la que el extrusor de fusión está operando y la temperatura a la que la boquilla, a través de la cual se fuerza la fusión. La temperatura puede variar sobre la longitud del barril extrusor. Para los propósitos de la presente, la "temperatura de operación" es la temperatura más alta a la que la mezcla se encuentra durante su paso a través del extrusor. Se ha descubierto que la temperatura de operación debe variar entre alrededor de 195 °C y aproximadamente 300 °C. A temperaturas menores de 195 °C, el extrudido no tendrá la biodisponibilidad requerida. Además, el proceso es difícil debido a la viscosidad alta de la mezcla. A temperaturas de no más de 300 °C, la hidroxipropil metilcelulosa se puede descomponer a un nivel inaceptable. Cabe señalar que no es necesario temer a la descomposición de itraconazol a temperaturas de hasta 300 °C, ya que este ingrediente activo es térmicamente muy estable. Las temperaturas de trabajo también serán determinadas por la clase de extrusor o la clase de configuración dentro del extrusor que se usa.

La velocidad de producción también es de importancia. Conforme la mezcla permanezca más tiempo en contacto con el elemento de calor, será mayor la entrada de energía.

Aunque usualmente se provee la mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en el extrusor por lo elementos de calentamiento, la fricción del material dentro del extrusor también puede proveer una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una fusión homogénea de los componentes. De esta manera, la variación de la velocidad de los tornillos del extrusor tiene un impacto de la entrada de energía. Se ha descubierto que típicamente una velocidad de tornillo de más de 80 revoluciones por minuto, preferiblemente de más de 100 revoluciones por minuto hasta 350 revoluciones por minuto, se requiere para tener suficiente mezcla y fuerza cortante.

En el método de la invención se prefiere que la fusión se someta a una acción de amasado en una sección de amasado del extrusor. La sección de amasado puede equiparse con discos de amasado u hojas de rotor.

Se apreciará que, con base en la explicación anterior y los ejemplos que siguen, el experto en la técnica podrá seleccionar parámetros apropiados para el proceso de extrusión de fusión para producir extrudidos que satisfagan la fórmula anterior que pertenece a ΔH_{tr} .

El producto de dispersión sólida puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificadores, agentes tensioactivos, saborizantes, colorantes, conservadores y similares. Dichos excipientes no deben ser sensibles al calor, en otras palabras, no deben mostrar ninguna degradación o descomposición apreciable a la temperatura de trabajo del extrusor de fusión.

La cantidad de plastificante preferiblemente es pequeña, en el orden de 0 % a 15 % (p/p), preferiblemente menos de 5 % (p/p). En particular, ningún plastificante está presente en el producto de dispersión sólida. Los plastificantes como se menciona más adelante disminuyen la temperatura a la que una fusión de itraconazol, hidroxipropil metilcelulosa y plastificante se forma; esta disminución del punto de fusión a veces es ventajosa. Los plastificantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen polialcoholes de peso molecular bajo tales como etilen glicol, propilen glicol, 1,2-butilen glicol, 2,3-butilen glicol, estiren glicol; polietileno glicoles teniendo peso molecular menor de 1,000 g/mol; polipropileno glicoles teniendo un peso molecular menor de 200 g/mol; éteres glicólicos tal como éter de monopropilen glicol monoisopropilo; éter de propilen glicol monoetilo; éter de dietilen glicol monoetilo; plastificantes de tipo éster tales como sorbitol lactato, etil lactato, butil lactato, etil glicolato, alil glicolato; y aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina, trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y similares. Entre estos, se prefieren los polietileno glicoles de peso molecular bajo, etilen glicol, polipropileno glicoles de peso molecular bajo y en especial propilen glicol.

El término “agente tensioactivo farmacéuticamente aceptable” se refiere a un agente tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. El agente tensioactivo puede realizar una emulsificación instantánea del ingrediente activo liberado de la forma de dosificación y previene precipitación del ingrediente activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal. Los agentes tensioactivos preferidos se seleccionan a partir de: éteres de polioxietileno alquilo, por ejemplo, éter de polioxietileno (3) laurilo, éter de polioxietileno (5) cetilo, éter de polioxietileno (2) estearilo, éter de polioxietileno (5) estearilo; éteres de polioxietileno alquilarilo, por ejemplo, éter de polioxietileno (2) nonilfenilo, éter de polioxietileno (3) nonilfenilo, éter de polioxietileno (4) nonilfenilo o éter de polioxietileno (3) octilfenilo; ésteres de ácido graso de polietileno glicol, por ejemplo PEG-200 monolaurato, PEG-200 dilaurato, PEG-300 dilaurato, PEG-400 dilaurato, PEG-300 diestearato o PEG-300 dioleato; mono ésteres de ácido graso de alquilen glicol, por ejemplo, propileno glicol monolaurato (Lauroglycol®); ésteres de ácido graso de sacarosa, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa o dilaurato de sacarosa; mono ésteres de ácido graso de sorbitán tales como mono laurato de sorbitán (Span® 20), monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán (Span® 40), o estearato de sorbitán, derivados de aceite de ricino de polioxietileno, por ejemplo, polioxietilenglicerol triiricinoleato o polioxil 35 aceite de ricino (Cremophor® EL; BASF Corp.) o polioxietilenglicerol oxiestearato tal como polietilenglicol 40 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 40) o polietilenglicol 60 aceite de ricino hidrogenado (Cremophor® RH 60); o copolímeros en bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros en bloque de polioxietileno polioxipropileno o polioxietileno polipropilenglicol tal como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, o Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o mono ésteres de ácido graso de polioxietileno (20) sorbitán, por ejemplo, monooleato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 80), monoestearato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 60), monopalmitato de polioxietileno (20) sorbitán (Tween® 40), monolaurato de polioxietileno (2) sorbitán (Tween® 20), o mezclas de uno o más de los mismos.

El producto de dispersión sólida se muele o tritura preferiblemente a partículas teniendo un tamaño de partícula de menos de 600 µm, preferiblemente menos de 400 µm y muy preferible menos de 125 µm. El tamaño de partícula prueba ser un factor importante en determinar la velocidad a la que los comprimidos teniendo suficiente dureza se pueden fabricar a escala grande; conforme más pequeñas sean las partículas, mayor será la velocidad de formar comprimidos sin efectos perjudiciales en su calidad. La distribución de tamaño de partícula es tal que más de 70 % de las partículas (medidas en peso) tienen un diámetro que varía de alrededor de 50 µm a aproximadamente 500 µm, en particular de alrededor de 50 µm a aproximadamente 200 µm y en especial de alrededor de 50 µm a aproximadamente 125 µm. Las partículas con las dimensiones mencionadas en la presente se pueden obtener al tamizarlas a través de tamices de prueba estándar nominal como se describió en CRC Handbook, 64a ed., página F-114. Los tamices estándar nominales se caracterizan por el ancho de malla/agujero (µm), valores DIN 4188 (mm), ASTM E 11-70 (No), Tyler(R) (malla) o BS 410 (malla). A lo largo de esta descripción, los tamaños de partícula son designados por referencia al ancho de malla/agujero en µm y al tamiz correspondiente No. en el estándar ASTM E11-70.

Una vez obtenido el extrudido, se muele y tamiza y se usa como un ingrediente “normal” para hacer formas de dosificación farmacéutica.

Las partículas del producto de dispersión sólida se pueden formular en formas de dosis farmacéutica comprendiendo una cantidad terapéuticamente efectiva de partículas. Aunque se prevé formas de dosificación farmacéutica para administración oral tal como comprimidos y cápsulas, las partículas de la presente invención también se pueden usar para preparar formas de dosificación farmacéutica, por ejemplo, para administración rectal. Las formas de dosis preferidas son aquellas adaptadas para administración oral en forma de comprimido. Se pueden producir por técnicas de formación de comprimidos convencionales con ingredientes o excipientes convencionales y con máquinas de formación de comprimidos convencionales. Además, se pueden producir a sustancialmente costo menor que los núcleos revestidos. Una dosis diaria antifúngica efectiva de itraconazol varía de alrededor de 500 mg a aproximadamente 300 mg o.d., y es preferiblemente aproximadamente 200 mg o.d. Preferiblemente, el producto de dispersión sólida (molido) cuenta por no menos de 40 % en peso del peso de la forma de dosificación final, en particular de 45 a 90 % en peso.

A fin de que se facilite tragar dicha forma de dosificación por un mamífero, es ventajoso dar la forma de dosificación, en particular comprimidos, en forma apropiada. Los comprimidos que pueden tragarse de forma cómoda por tanto son preferiblemente alargados en vez de redondos en forma. Son especialmente preferidos los comprimidos achatados biconvexos. Como se discute más adelante en más detalle, un revestimiento de película en el comprimido contribuye además a la facilidad con la que se puede tragar.

Los comprimidos que dan una liberación inmediata de itraconazol mediante ingestión oral y que tienen buena biodisponibilidad están diseñadas en tal manera que los comprimidos se desintegran con rapidez en el estómago (liberación inmediata) al mismo tiempo manteniendo las partículas liberadas en el proceso lejos entre sí de modo que no se fusionan, crean concentraciones altas locales de itraconazol y aumentan las probabilidades de que el fármaco se precipite (biodisponibilidad). El efecto deseado se puede obtener al distribuir dichas partículas de manera homogénea a través de una mezcla de un disgregante y diluyente.

Los disgregantes adecuados son aquellos que tienen un coeficiente grande de expansión. Ejemplos de los mismos son polímeros entrelazados hidrofílicos, insolubles o pobremente solubles en agua tales como crospovidona

(polivinilpirrolidona entrelazada) y croscarmelosa (carboximetilcelulosa de sodio entrelazada). La cantidad de disgregante en comprimidos de liberación intermedia de conformidad con la presente invención puede variar convenientemente de alrededor de 3 a aproximadamente 15 % (p/p) y es preferiblemente aproximadamente 7 a 9 %, en particular aproximadamente 8.5 % (p/p). Esta cantidad tiende a ser mayor en comprimidos a fin de asegurar que las partículas se esparcen a lo largo de un volumen grande de los contenidos de estómago durante la ingestión. Ya que los disgregantes por naturaleza producen formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean en volumen, es ventajoso diluirlos con una sustancia inerte llamada diluyente o relleno.

Una variedad de materiales se puede usar como diluyentes o rellenos. Ejemplos son lactosa, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa secadas por aspersión o anhidridas (por ejemplo, celulosa microcristalina Avicel®), fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidrido, y otros conocidos en la técnica, y mezclas de los mismos. Se prefiere una mezcla secada por aspersión comercial de monohidrato de lactosa (75 %) con celulosa microcristalina (25 %), que está comercialmente disponible como Microcelac®. La cantidad de diluyente o relleno en los comprimidos puede variar de manera conveniente de alrededor de 20 % a aproximadamente 40 % (p/p) y preferiblemente varía de alrededor de 25 % a aproximadamente 32 % (p/p).

El comprimido puede incluir una variedad de uno o más otros excipientes convencionales tales como aglutinantes, agentes reguladores, lubricantes, deslizantes, agentes espesantes, agentes edulcorantes, saborizantes y colores. Algunos excipientes pueden servir múltiples propósitos.

Se pueden emplear lubricantes y deslizantes en la fabricación de ciertas formas de dosificación, y usualmente se emplearán al producir comprimidos. Ejemplos de lubricantes y alicantes son aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo, aceite de semilla de algodón hidrogenado, estearato de magnesio, ácido esteárico, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, sílice coloidal, talco, mezclas de los mismos, y otros conocidos en la técnica. Lubricantes y deslizantes interesantes son estearato de magnesio, y mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante preferido es aceite vegetal hidrogenado tipo I, muy preferible aceite de semilla de algodón hidrogenado, desodorizado (comercialmente disponible de Karishams como Akofine NF®, antes llamado Sterotex®). Los lubricantes y deslizantes por lo general comprenden 0.2 a 7.0 % del peso de comprimido total.

Otros excipientes tales como agentes colorantes y pigmentos también se pueden agregar a los comprimidos de la presente invención. Los agentes colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y tintes adecuados para alimentos. Un agente colorante es un ingrediente opcional en el comprimido de la presente invención, pero, cuando se usa, el agente colorante puede estar presente en una cantidad de hasta 3.5 % con base en el peso de comprimido total.

Los sabores son opcionales en la composición y se pueden elegir de aceites de sabor sintéticos y aceites saborizantes aromáticos o naturales, extractos de hojas de plantas, flores, frutas y así sucesivamente y combinaciones de los mismos. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo. También útiles como sabores son vainilla, aceite cítrico, incluyendo limón, naranja, uva, lima y toronja, y esencias de fruta, incluyendo manzana, plátano, pera, durazno, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, chabacano y así sucesivamente. La cantidad de sabor puede depender de un número de factores incluyendo el efecto sépticoéptico deseado. Por lo general, el sabor estará presente en una cantidad de alrededor de 0 % a aproximadamente 3 % (p/p).

Como es conocido en la técnica, las mezclas de comprimido pueden ser granuladas en seco o granuladas en húmedo antes de formar comprimidos. El proceso de formación de comprimidos en sí es estándar de lo contrario y prontamente practicado al moldear una comprimido a partir de una mezcla deseada o mezcla de ingredientes en la forma apropiada usando una prensa de comprimido convencional.

Los comprimidos de la presente invención pueden revestirse con película para mejorar el sabor o proveer facilidad al tragar y una apariencia elegante. Muchos materiales poliméricos con revestimiento de película son conocidos en la técnica. Un material de revestimiento de película preferido es hidroxipropil metilcelulosa HPMC, en especial HPMC 2910 5 mPa.s. Otros polímeros formadores de película adecuados también se pueden usar en la presente, incluyendo hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato-metacrilato. Aparte de un polímero formador de película, el revestimiento de película puede comprender además un plastificante (por ejemplo, propilen glicol) y, opcionalmente, un pigmento (por ejemplo, dióxido de titanio). La suspensión de revestimiento de película también puede contener talco como anti-adhesivo. En comprimidos de liberación inmediata de conformidad con la invención, el revestimiento de película es pequeño y en términos de peso justifica menos de aproximadamente 3 % (p/p) del peso de comprimido total.

Las formas de dosificación preferidas son aquellas en donde el peso de las partículas es al menos 40 % del peso total de la forma de dosificación total, el peso del diluyente varía de 20 a 40 %, y el peso del disgregante varía de 3 a 10 %, el resto siendo justificado por uno o más de los excipientes descritos antes.

Las formas de dosificación preferidas de conformidad con la presente invención son aquellas de las cuales al menos 85 % del itraconazol disponible se disuelve en 60 minutos cuando una forma de dosificación equivalente a 200 mg

de itraconazol se prueba como se establece en la prueba USP <711> en un aparato de disolución USP-2 bajo condiciones al menos tan severas como lo siguiente: 900 ml de regulador de fosfato, pH 6.0, 37 °C con palas girando a 100 rpm. Los comprimidos que cumplen con la definición precedente se puede decir que tienen Q >85 % (60 minutos). Preferiblemente, los comprimidos de conformidad con la presente invención se disolverán más rápido y tienen Q>85 % (15 minutos), más preferible Q>85 % (5 minutos).

Además, esta invención se refiere a un producto de dispersión sólida como se describió antes para usarse en preparar una forma de dosificación farmacéutica para administración oral a un mamífero que sufre una infección fúngica. Preferiblemente, una dicha forma de dosificación individual se puede administrar una vez al día a dicho mamífero. Preferiblemente, dicha forma de dosificación se puede administrar en cualquier momento del día sin importar el alimento que dicho mamífero haya ingerido.

La presente invención también se refiere al uso de un producto de dispersión sólida como se describió antes para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica para administración oral a un mamífero que sufre de una infección fúngica, en donde una dicha forma de dosificación individual se puede administrar una vez al día a dicho mamífero.

La presente invención también se refiere al uso de un producto de dispersión sólida como se describió antes para la preparación de una forma de dosificación farmacéutica para administración oral a un mamífero que sufre de una infección fúngica, en donde dicha forma de dosificación se puede administrar en cualquier momento del día sin importar el alimento que dicho mamífero haya ingerido.

Los sujetos afectados por una infección fúngica que se pueden tratar con las formas de dosificación descritas en la presente incluyen ambos sujetos humanos y sujetos animales (en particular sujetos mamíferos tales como perros, gatos y conejos). Los trastornos con los que dichos sujetos pueden estar afligidos incluyen blastomycosis (pulmonar y extrapulmonar), histoplasmosis (incluyendo enfermedad pulmonar crónica y histoplasmosis no meníngea, diseminada), aspergilosis (adextrapulmonar pulmonar), onicomicosis (de la uña del pie y/o uña), pie de atleta, dermatofitosis (Ringworm), malesezia/dermatitis de levadura, criptococosis (enfermedad del "lavavidrios"), candidiasis, coccidioidomicosis ("fiebre de valle"), cromoblastomicosis, meningitis fúngica, y mucositis oral. La dosificación de itraconazol variará dependiendo de factores tales como la enfermedad y severidad de la misma, la edad, peso y condición del sujeto, etc., pero en general es entre 50 o 100 miligramos por día hasta 800 o 1000 miligramos por día.

Se ha observado que los comprimidos de la presente invención exhibieron un efecto de alimento notoriamente menor que las cápsulas Sporanox® de la técnica anterior. Esto significa que la diferencia entre tomar la medicación después de un alimento y tomar la medicación en un estómago vacío es significativamente menos cuando el comprimido de la presente invención se administra que cuando se administran cápsulas Sporanox®. Esto es, desde luego, una enorme ventaja ya que la medicación se puede tomar en cualquier momento durante el día y ya no es dependiente de la ingestión de un alimento.

Además, los pacientes que se sienten con náusea o que no pueden comer, todavía pueden tomar los comprimidos de la presente invención.

La figura acompañante y los siguientes ejemplos servirán para ilustrar más la invención sin limitarla.

La figura 1 muestra los termogramas de DSC de tres diferentes productos de dispersión sólida fabricados a entrada de energía diferente. La gráfica superior se refiere a la muestra preparada a la entrada de energía más alta, la gráfica inferior se refiere a la muestra preparada a la entrada de energía más baja. Conforme sea mayor la entrada de energía durante la fabricación, menor será la endotermia (J/p) que acompaña al pico endotérmico en la escala de 240 °C a 250 °C.

Ejemplo 1

Una mezcla 40/60 (p/p) de itraconazol (21.74 kg) e hidroxipropil metilcelulosa 2910 5 mPa.s (suministrado por Janssen y producido por Dow Chemical en su planta de Midland; distribución de tamaño como se determina usando difracción de luz láser (Malvern Mastersizer) con $d_{0.1} = 38 \mu\text{m}$, $d_{0.5} = 119 \mu\text{m}$, $d_{0.9} = 256 \mu\text{m}$) se tamizó y mezcló en un mezclador planetario hasta que la mezcla fue homogénea.

Esta mezcla física de itraconazol y HPMC se alimentó en un extrusor de fusión de doble tornillo del tipo ZSK 40 (Werner & Pfleiderer) teniendo los siguientes parámetros de operación: la temperatura del primer, segundo y tercer compartimento fue 20 °C, 190 °C, y 190 °C, respectivamente, la temperatura de la sección de transición fue 190 °C, la temperatura en el dado fue 197 °C; el doble tornillo tuvo una velocidad de 200 o 250 revoluciones/min, respectivamente. La producción fue 22 kg/h.

El extrudido se colocó en un molino de martillo de tipo Fitzmill, a 4736 rpm con una malla de tamiz de 0.51 mm. La fracción de partículas con un tamaño < 125 μm se aisló por tamizado adicional a través de un tamiz No. 120 (ASTM

E 11-70); producción < 10 %.

Una mezcla secada por aspersión de monohidrato de lactosa (75 %) y celulosa microcristalina (25 %) (2.824 kg, 30.57 % (p/p)), Crospovidona (784 g, 8.49 % (p/p)), Talco (258 g, 2.79 % (p/p)), Aerosil (26 g, 0.28 % (p/p)), estearato de magnesio (22 g, 0.24 % (p/p)), y Sterotex (86 g, 0.093 % (p/p)) se tamizaron y mezclaron juntos con el extrudido molido (5 kg, 54.13 % (p/p)) usando un mezclador planetario hasta obtener una mezcla homogénea (15 minutos). Todos los porcentajes (p/p) se basan en el peso total de un comprimido revestido con película.

La mezcla obtenida se comprimió en una máquina formadora de comprimido Korsch operada a una velocidad de 10,800 comprimidos/hora y una presión de compresión de 1500 a 1950 kg/cm² (147-191.1 Mpa). La longitud del dado fue 19 mm, la anchura fue 9.5 mm y el radio de la curvatura 9.57 mm. Los comprimidos tuvieron las siguientes características: peso nominal: 906.9 mg; peso máximo: 5.88 mm; dureza 11 daN; tiempo de desintegración: 2' 15"; friabilidad: 0 %.

Los comprimidos fueron revestidos con película usando una suspensión que comprende, en peso, HPMC 2910 5 mPa.s (8.5 %), propilenglicol (2.1 %), talco (1.7 %) y dióxido de titanio (2.6 %) en agua desmineralizada (85 %). Se agregó HPMC 2910 5 mPa.s al agua purificada y se mezcló hasta dispersarse por completo. La solución se dejó reposar hasta quedar clara. Se agregó propilenglicol y se mezcló hasta estar uniforme. Se agregó talco y dióxido de titanio a la solución y se mezcló hasta estar uniforme. Los comprimidos se colocaron en una charola para revestir y la solución de revestimiento pigmentado se roció en los núcleos.

Ejemplo 2

Se preparan múltiples cargas de partículas de itraconazol como se estableció en el ejemplo 1 (a una velocidad de tornillo doble de 250 revoluciones/min) con las siguientes excepciones. La HPMC se adquirió de Colorcon y se produjo en planta de Dow Plaquemine (d_{0,1} = 32 µm, d_{0,5} = 92 µm, d_{0,9} = 235 µm). La HPMC de esta fuente tuvo una habilidad de flujo notoriamente menor. En vista de la habilidad de flujo menor, la velocidad de producción tuvo que disminuirse. Esto resultó en un tiempo de tránsito prolongado del extrudido de fusión en el extrusor y probablemente condujo a una entrada de energía mayor. La producción fue solamente 18±3 kg/h. La temperatura de los dados de extrusión se aumentó para obtener una extrusión más suave y evitar taponamiento. La temperatura del primer, segundo y tercer compartimento fue 20 °C, 190 °C y 190 °C, respectivamente, la temperatura de la sección de transición fue 205 °C, la temperatura en el dado fue 205 °C.

Se sometieron muestra de extrudidos molidos de los ejemplos 1 y 2, respectivamente, a análisis DSC y el termograma entre -20 °C y 300 °C se obtuvo al calentar las muestras a una velocidad de elevación de temperatura de 10 °C/minuto. Se determinó la endoterminia (J/g) a aproximadamente 240 °C.

La biodisponibilidad de los comprimidos se determinó de conformidad con el siguiente protocolo:

Metodología: estudio abierto, aleatorio, cruzado de 2 sentidos, individual de dosis oral, con un periodo de lavado de 14 días en 56 sujetos sanos después de un desayuno estandarizado.

Número de sujetos: 56 sujetos (28 hombres, 28 mujeres) incluidos, administrados y analizados para seguridad, 52 incluidos en evaluación de bioequivalencia. La diagnóstico y criterio principales para inclusión: sujetos del sexo masculino y femenino sanos, inclusive de edad 18-55 años.

Producto de prueba, dosis y modo de administración: comprimido de fusión-extrusión de 200-mg itraconazol. Dosis oral individual de un comprimido con 240 ml de agua no carbonatada a temperatura ambiente después de un desayuno estandarizado.

Producto de referencia, dosis y modo de administración: cápsulas de 100-mg itraconazol Sporanox®, Janssen Ortho LLC. Dosis oral individual de dos cápsulas con 240 mL de agua no carbonada a temperatura ambiente después de un desayuno estandarizado.

Duración de tratamiento: Dos periodos de estudio de 36 horas de residencia en el centro clínico (-12 horas hasta 24 horas posteriores a dosis) con retornos al centro clínico para las muestras de sangre de 36 horas, 48 horas, 72 horas y 96 horas posteriores a la dosis, separadas por un periodo de lavado de 14 días, administración de dosis individual durante cada periodo.

Métodos estadísticos: comparación de los parámetros farmacocinéticas de itraconazol e hidroxí-itraconazol obtenidos después de cada tratamiento: ANOVA (modelo: formulaciones, sujetos, sexo, secuencias y periodos de administración) después de transformación de registro.

El análisis de itraconazol e hidroxí itraconazol en plasma humana se realizó por HPLC-UV. El método de extracción usado se derivó del método descrito por Woestenborghs y otros, (Journal of Chromatography, 413 (1987) 332-337). Los componentes fueron detectados por absorción UV a 263 nm. Se realizó la adquisición usando software

Millennium de Waters. Las curvas de calibración de 10 puntos se ajustaron al modelo $Y=A + B.X$ usando $1/X^2$ como factor de peso, en donde Y es la relación de altura pico de itraconazol o hidroxi itraconazol y el estándar interno, X el nivel de calibración nominal en ng/mL, A la intercepción y B la inclinación. Se calcularon desconocidos usando la fórmula: $X=(Y-A)/B$.

- 5 Los resultados se resumen en la siguiente tabla, en donde C_{max} y AUC_t son dados como estimado de punto en %, relativo al producto de referencia:

Ejemplo	Velocidad de tornillo [rpm]	Endotermia a aproximadamente 240 °C [J/g]	Biodisponibilidad	
			C_{max}	AUC_t
1	200	0,49 (n=6)	69,4	76,9
1	250	0,29 (n=6)	82,4	84,3
2	250	0,10 (n=2)	102,2	116,7

- 10 Como se indica en la tabla anterior, una entrada de energía alta durante la producción de extrusión de fusión conduce a biodisponibilidad mejorada.

REIVINDICACIONES

1. Un producto de dispersión sólida, que se puede obtener mediante un proceso de extrusión por fundido, que comprende itraconazol e hidroxipropilmetilcelulosa, que satisface la fórmula
5
$$0,35 > \Delta H_{tr}$$

(en donde ΔH_{tr} representa la endoterminia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura pico endotérmica en el intervalo de desde 240 °C a 250 °C).
10
2. El producto de dispersión sólida de la reivindicación 1, que satisface la fórmula
$$0,20 > \Delta H_{tr}$$
 (donde ΔH_{tr} representa la endoterminia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura pico endotérmica en el intervalo de 240 °C a 250 °C).
- 15 3. El producto de dispersión sólido de la reivindicación 1 o 2, que tiene un tamaño de partícula promedio en peso de menos de 600 μm , que se puede obtener mediante tamizando a través de un tamiz de 600 μm de malla de acuerdo con la norma ASTM E11-70.
- 20 4. El producto de dispersión sólido de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo en la hidroxipropilmetilcelulosa está en el intervalo de 23 a 42 % en peso.
5. El producto de dispersión sólido de la reivindicación 4, donde el contenido de grupo metoxi está en el intervalo de 19 a 30 % en peso y el contenido de grupo hidroxipropilo está en el intervalo de 4 a 12 % en peso.
- 25 6. El producto de dispersión sólido de la reivindicación 5, donde la hidroxipropilmetilcelulosa tiene una viscosidad aparente de 3 a 15 mPa.s, como se determina como una solución acuosa al 2 % en peso a 20 °C.
7. El producto de dispersión sólido de de las reivindicaciones precedentes, donde la proporción en peso del itraconazol con respecto a la hidroxipropilmetil celulosa está en el intervalo de 1:1 a 1:7.
30
8. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende partículas del producto de dispersión sólido de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y al menos un aditivo seleccionado de un diluyente y un disgregante.
- 35 9. Un método para preparar un producto de dispersión sólido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que comprende
 - a) mezclar itraconazol e hidroxipropil metilcelulosa;
 - b) calentar la mezcla para obtener una fusión homogénea;
 - c) forzar la mezcla así obtenida a través de una o más boquillas;
 - 40 d) permitir que la mezcla se solidifique para obtener un producto sólido de dispersión; y
 - e) opcionalmente moler el producto sólido de dispersión.
10. El método de acuerdo con la reivindicación 9, donde la extrusión se lleva a cabo a una temperatura de 195 a 300 °C.
45
11. método de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, que adicionalmente comprende tamizar el producto de dispersión sólido molido.
- 50 12. El método de acuerdo con la reivindicación 9 u 11, que adicionalmente comprende comprimir el producto de dispersión sólido molido hasta formar un comprimido.
13. Un producto de dispersión sólido de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en la preparación de una forma de dosificación farmacéutica para administración oral a un mamífero que sufre infección fúngica.
- 55 14. El producto de dispersión sólido para su uso en la reivindicación 13, dona la infección fúngica se selecciona de blastomycosis, histoplasmosis, aspergillosis, oncomycosis, tiña, dermatofitosis, dermatitis por malessezia/levadura, criptococcosis, candidiasis, coccidiomycosis, cromoblastomycosis, meningitis fúngica mucositis oral.

Fig. 1

