

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 576 633**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2006** **E 06776679 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.04.2016** **EP 1912626**

54 Título: **Formas de dosificación con una biodisponibilidad mejorada**

30 Prioridad:

08.08.2005 US 595818 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.07.2016

73 Titular/es:

**ABBVIE DEUTSCHLAND GMBH & CO KG
(100.0%)
Max-Planck-Ring 2a
65205 Wiesbaden, DE**

72 Inventor/es:

**BERNDL, GUNTHER;
DEGENHARDT, MATTHIAS y
MÄGERLEIN, MARKUS**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

Observaciones :

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

ES 2 576 633 T3

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

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación con una biodisponibilidad mejorada

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevas formas de dosificación con una biodisponibilidad mejorada, así como a procesos para su preparación.

- 10 Una medida de la utilidad potencial de una forma de dosificación oral de un agente farmacéutico es la biodisponibilidad observada después de la administración oral de dicha forma de dosificación. Varios factores pueden afectar a la biodisponibilidad de un fármaco cuando se administra por vía oral. Estos factores incluyen la solubilidad acuosa, la absorción del fármaco a través del tracto gastrointestinal, la concentración de la dosis y el efecto de primer paso. La solubilidad acuosa es uno de los más importantes de estos factores. Desafortunadamente, muchos principios activos normalmente se caracterizan por una mala solubilidad acuosa.

20 Por una variedad de razones, tales como el cumplimiento del paciente y el enmascaramiento del sabor, generalmente es preferible una forma de dosificación sólida a una forma de dosificación líquida. En la mayoría de casos, sin embargo, las formas de dosificación oral sólidas de un fármaco proporcionan una menor biodisponibilidad que las soluciones orales del fármaco.

25 Ha habido intentos de mejorar la biodisponibilidad proporcionada por formas de dosificación sólidas mediante la formación de dispersiones sólidas o soluciones sólidas del fármaco. Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes forman fácilmente en ella soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. Este aumento de la propensión a disolverse se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una forma en fase sólida cristalina o microcristalina.

30 Desde algún tiempo se conoce un proceso continuo para la producción de formas farmacéuticas sólidas, incluyendo los productos de solución sólida; implica la conversión de una masa fundida de aglutinante polimérico que contiene los principios activos, y que está libre de disolventes, en la forma de fármaco requerida mediante moldeo por inyección o extrusión y la posterior conformación (véase, por ejemplo, documentos EP-A-240 904, EP-A-240 906 y EP-A-337 256). La hidroxipropil metilcelulosa es un ejemplo de un aglutinante polimérico particularmente preferido.

35 El documento EP-A-1 323 416 ejemplifica la preparación de dispersiones sólidas de un principio activo e hidroxipropil metilcelulosa. La referencia indica que se produjeron materiales fibrosos cuando se pulverizó la dispersión sólida. Presumiblemente, la aparición de material fibroso es indicativa de una homogeneidad sub-óptima del producto de dispersión sólida.

40 Verreck et al. desvela dispersiones sólidas de itraconazol e hidroxipropil metilcelulosa preparadas por extrusión en estado fundido que tienen una velocidad de disolución significativamente mejorada en comparación con la mezcla física (Verreck, International Journal of Pharmaceutics, volumen 251, páginas 165-174, 01-2003).

45 Es deseable proporcionar formas de dosificación a base de hidroxipropil metilcelulosa con una biodisponibilidad todavía mayor.

Este objetivo se cumple mediante un producto de dispersión sólida, que se puede obtener por el proceso de extrusión en estado fundido, que comprende

- 50 (i) una cantidad eficaz de un principio activo o una mezcla de dos o más principios activos y
(ii) una cantidad eficaz de una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas

producto de dispersión sólida que satisface la fórmula

55
$$0,35 > \Delta H_{tr}$$

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C). Preferentemente, el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

60
$$0,20 > \Delta H_{tr}$$

Más preferentemente, el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

65
$$0,15 > \Delta H_{tr}$$

La ΔH_{tr} se determina por medición de calorimetría diferencial de barrido (DSC). Más específicamente, primero se prepara una curva de endoterminia de fusión mediante el siguiente método usando un calorímetro diferencial de barrido. Una muestra finamente molida del producto de dispersión se coloca en una bandeja de aluminio abierta de un calorímetro diferencial de barrido. Se obtiene la endoterminia de entre -20 °C y 300 °C por calentamiento de la muestra a una tasa de aumento de la temperatura de 10 °C/minuto. Se observa un pico máximo en la curva de endoterminia de fusión preparada de este modo en el intervalo de aproximadamente 230 °C a aproximadamente 260 °C, preferentemente de 240 °C a aproximadamente 250 °C, (en lo sucesivo también referido como "endoterminia a aproximadamente 240 °C"), y acto seguido se determina que la tasa de cambio de entalpía observada, en términos de julios por gramo de producto de dispersión sólida, es la endoterminia ΔH_{tr} . La tasa de cambio de entalpía se corresponde con el área encerrada entre el pico y la línea de base interpolada.

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, donde un componente se dispersa más o menos uniformemente en todo el otro componente o componentes. Cuando dicha dispersión de los componentes es tal que el sistema es química y físicamente uniforme o completamente homogéneo o consiste en una fase (como se define en termodinámica), una dispersión de este tipo se denomina "solución sólida". Las soluciones sólidas son sistemas físicos preferidos porque los componentes forman fácilmente en ella soluciones líquidas cuando se ponen en contacto con un medio líquido tal como el jugo gástrico. Este aumento de la propensión a la disolución se puede atribuir al menos en parte al hecho de que la energía requerida para la disolución de los componentes de una solución sólida es inferior a la requerida para la disolución de los componentes de una forma en fase sólida cristalina o microcristalina.

El término "producto de dispersión sólida" también comprende dispersiones que son menos completamente homogéneas que las soluciones sólidas. Tales dispersiones no son química y físicamente completamente uniformes o comprenden más de una fase. Estas abarcan sistemas que tienen partículas pequeñas, normalmente de menos de 1 μm de diámetro, de ingrediente activo disperso en una matriz de hidroxipropil metilcelulosa, así como sistemas que tienen pequeñas partículas de ingrediente activo dispersas en una matriz de una solución sólida de ingrediente activo en hidroxipropil metilcelulosa. Los sistemas preferidos son aquellos donde el ingrediente activo se encuentra en una fase esencialmente no cristalina, ya que estos tienen una velocidad de disolución intrínsecamente más rápida que aquellos donde parte o todo el ingrediente activo se encuentra en una forma microcristalina o cristalina. La ausencia de formas microcristalina o cristalina del ingrediente activo se puede determinar por análisis térmico (DSC) o análisis de difracción de rayos X (WAXS).

Sin desear estar ligado a la teoría, creemos que el polímero "que funde" de un estado cristalino a un estado nemático "líquido" generalmente usa una ruta que incluye un paso a través de una fase mesomórfica (cristalino líquido). Si la hidroxipropil metilcelulosa de partida no está "fundida" por completo algunos dominios mesomórficos permanecen en la matriz polimérica. Creemos que los dominios mesomórficos tienen propiedades termodinámicas, lo que los sitúa entre la masa fundida y los cristales y, por lo tanto, la endoterminia observada a aproximadamente 240 °C es atribuible al calor latente de transición, es decir, la fusión de los dominios mesomórficos. Cuanto menor es la tasa de cambio de entalpía, menor es la proporción de dominios mesomórficos en la formulación y más homogénea es la matriz polimérica. La alta biodisponibilidad parece estar vinculada a una matriz altamente homogénea.

Los principios activos usados para llevar a cabo la presente invención son agentes biológicamente activos e incluyen los que ejercen un efecto fisiológico local, así como aquellos que ejercen un efecto sistémico, después de la administración oral. La invención es particularmente útil para compuestos insolubles en agua o poco solubles en agua (o "lipófilos"). Los compuestos se consideran insolubles en agua o poco solubles en agua cuando su solubilidad en agua a 25 °C es inferior a 1 g/100 ml. El ingrediente activo debe presentar un grado de estabilidad térmica suficiente y no debe sufrir una descomposición excesiva durante la preparación del producto de dispersión sólida, es decir, cuando se calienta a una temperatura en el intervalo de, por ejemplo, aproximadamente 195 °C a aproximadamente 300 °C.

Ejemplos de sustancias activas adecuadas incluyen, pero no se limitan a:

fármacos analgésicos y anti-inflamatorios tales como AINE, fentanilo, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, nabumetona, paracetamol, piroxicam, meloxicam, tramadol, e inhibidores de la COX-2 tales como celecoxib y rofecoxib;

fármacos antiarrítmicos como la procainamida, quinidina y verapamilo;

agentes antibacterianos y antiprotozoarios tales como amoxicilina, ampicilina, penicilina benzatina, bencilpenicilina, cefaclor, cefadroxilo, cefprozil, cefuroxima axetilo, cefalexina, cloranfenicol, cloroquina, ciprofloxacina, claritromicina, ácido clavulánico, clindamicina, doxiciclina, eritromicina, flucloxacilina sódica, halofantrina, isoniazida, sulfato de kanamicina, lincomicina, mefloquina, minociclina, nafcilina sódica, ácido nalidixico, neomicina, nortloxacina, ofloxacina, oxacilina, fenoximatil penicilina de potasio, pirimetamina-sulfadoxima y estreptomina;

- anticoagulantes como la warfarina;
- antidepresivos como la amitriptilina, amoxapina, butriptilina, clomipramina, desipramina, dotiepina, doxepina, fluoxetina, reboxetina, amineptina, selegilina, gepirona, imipramina, carbonato de litio, mianserina, milnacipran, nortriptilina, paroxetina, sertralina y 3-[2-[3,4-dihidrobenzofuro[3,2-c]piridin-2(1H)-il]etil]-2-metil-4H-pirido[1,2-a]pirimidin-4-ona;
- fármacos antidiabéticos tales como glibenclamida y metformina;
- fármacos antiepilépticos, como carbamazepina, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lamotrigina, levetiracetam, fenobarbital, fenitoína, primidona, tiagabina, topiramato, vigabatrina y valpromida;
- agentes antifúngicos tales como anfotericina, clotrimazol, econazol, fluconazol, flucitosina, griseofulvina, ketoconazol, nitrato de miconazol, nistatina, terbinafina y voriconazol;
- antihistamínicos como astemizol, cinarizina, ciproheptadina, descarboetoxiloratadina, fexofenadina, flunarizina, levocabastina, loratadina, norastemizol, oxatomida, prometazina y terfenadina;
- fármacos antihipertensivos tales como captopril, enalapril, ketanserina, lisinopril, minoxidil, prazosina, ramipril, reserpina, terazosina y telmisartán;
- agentes anti-muscarínicos, tales como sulfato de atropina e hioscina;
- agentes antineoplásicos y antimetabolitos tales como compuestos de platino, como cisplatino y carboplatino; taxanos tales como paclitaxel y docetaxel; tecanos tales como camptotecina, irinotecán y topotecán; alcaloides de la vinca tales como vinblastina, vindicina, vincristina y vinorelbina; derivados de nucleósidos y antagonistas del ácido fólico tales como 5-fluorouracilo, capecitabina, gemcitabina, mercaptopurina, tioguanina, cladribina y metotrexato; agentes alquilantes tales como mostazas de nitrógeno, por ejemplo, ciclofosfamida, clorambucil, clormetina, ifosfamida, melfalán, o las nitrosoureas, por ejemplo, carmustina, lomustina, u otros agentes alquilantes, por ejemplo, busulfán, dacarbazina, procarbazona, tiotepa; antibióticos tales como daunorrubicina, doxorubicina, idarrubicina, epirubicina, bleomicina, dactinomomicina y mitomicina; anticuerpo HER 2 tales como trastuzumab; derivados de podofilotoxina tales como etopósido y tenipósido; inhibidores de la farnesil transferasa; derivados de antraquinona tales como mitoxantrona; inhibidores de la tirosina quinasa como el imatinib;
- fármacos contra la migraña como alniditán, naratriptán y sumatriptán;
- fármacos anti-Parkinson, tales como mesilato de bromocriptina, levodopa y selegilina;
- antipsicóticos, hipnóticos y sedantes tales como alprazolam, buspirona, clordiazepóxido, clorpromazina, clozapina, diazepam, flupentixol, flufenazina, flurazepam, 9-hidroxi-risperidona, lorazepam, mazapertina, olanzapina, oxazepam, pimozida, pipamperona, piracetam, promazina, risperidona, selfotel, seroquel, sertindol, sulpirida, temazepam, tiotixeno, triazolam, trifluoperidol, ziprasidona y zolpidem;
- agentes anti-apopléjicos como el lubeluzol, óxido de lubeluzol, riluzol, aptiganel, eliprodil y remacemida;
- antitusivos tales como dextrometorfano y levodropropizina;
- antivirales tales como aciclovir, ganciclovir, lovirodina, tivrapiquina, zidovudina, lamivudina, zidovudina/lamivudina, didanosina, zalcitabina, estavudina, abacavir, lopinavir, amprenavir, nevirapina, efavirenz, delavirdina, indinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, adefovir e hidroxiurea;
- agentes bloqueantes de los receptores beta-adrenérgicos tales como atenolol, carvedilol, metoprolol, nebivolol y propranolol;
- agentes inotrópicos cardíacos tales como amrinona, digitoxina, digoxina y milrinona;
- corticosteroides tales como dipropionato de beclometasona, betametasona, budesonida, dexametasona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, prednisona y triamcinolona;
- desinfectantes tales como clorhexidina;
- diuréticos tales como la acetazolamida, furosemida, hidroclorotiazida e isosorbida;
- enzimas;

- aceites esenciales tales como anetol, aceite de anís, alcaravea, cardamomo, aceite de casia, cineol, aceite de canela, aceite de clavo, aceite de cilantro, aceite de menta desmentolado, aceite de eneldo, aceite de eucalipto, eugenol, jengibre, aceite de limón, aceite de mostaza, aceite de neroli, aceite de nuez moscada, aceite de naranja, menta, salvia, hierbabuena, terpineol y tomillo;
- 5 agentes gastrointestinales tales como cimetidina, cisaprida, cleboprida, difenoxilato, domperidona, famotidina, lansoprazol, loperamida, óxido de loperamida, mesalazina, metoclopramida, mosaprida, nizatidina, norcispaprida, olsalazina, omeprazol, pantoprazol, perprazol, prucaloprida, rabeprazol, ranitidina, ridogrel y sulfasalazina;
- 10 hemostáticos tales como el ácido aminocaproico;
- agentes de regulación de lípidos tales como atorvastatina, fenofibrato, ácido fenofíbrico, lovastatina, pravastatina, probucol y simvastatina;
- 15 anestésicos locales tales como benzocaína y lidocaína;
- analgésicos opioides tales como buprenorfina, codeína, dextromoramida, dihidrocodeína, hidrocodona, oxicodona y morfina;
- 20 parasimpaticomiméticos y fármacos contra la demencia como AIT-082, eptastigmina, galantamina, metrifonato, milamelina, neostigmina, fisostigmina, tacrina, donepezilo, rivastigmina, sabcomelina, talsaclidina, xanomelina, memantina y lazabemida;
- 25 péptidos y proteínas tales como anticuerpos, becaplermina, ciclosporina, tacrolimus, eritropoyetina, inmunoglobulinas e insulina;
- hormonas sexuales como estrógenos: estrógenos conjugados, etinilestradiol, mestranol, estradiol, estriol, estrona; progestágenos; acetato de clormadinona, acetato de ciproterona, 17-desacetil norgestimato, desogestrel, dienogest, didrogesterona, diacetato de etinodiol, gestodeno, 3-ceto desogestrel, levonorgestrel, linestrenol, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestrienona, progesterona y acetato de quingestanol;
- 30 agentes estimulantes tales como sildenafil;
- 35 vasodilatadores tales como amlodipino, buflomedil, nitrito de amilo, diltiazem, dipiridamol, nitroglicerina, dinitrato de isosorbida, lidoflazina, molsidomina, nicardipina, nifedipina, oxpentifilina y tetranitrato de pentaeritritol;
- 40 sus N-óxidos, sus sales de adición de ácido o base farmacéuticamente aceptables y sus formas estereoquímicamente isoméricas.
- Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables comprenden las formas salinas de adición de ácido que se pueden obtener convenientemente tratando la forma de base del ingrediente activo con ácidos orgánicos e inorgánicos adecuados.
- 45 Los principios activos que contienen un protón ácido se pueden convertir en sus formas salinas de adición no tóxicas de metal o amina por tratamiento con bases orgánicas e inorgánicas apropiadas.
- El término sal de adición también comprende los hidratos y formas de adición de disolvente que son capaces de formar los principios activos. Ejemplos de tales formas son, por ejemplo, hidratos, alcoholatos y similares.
- 50 Las formas de N-óxido de los principios activos comprenden los principios activos donde uno o varios átomos de nitrógeno están oxidados al denominado N-óxido.
- 55 El término "formas estereoquímicamente isoméricas" define todas las posibles formas estereoisoméricas que pueden poseer los principios activos. En particular, los centros estereogénicos pueden tener la configuración R o S y los principios activos que contienen uno o más dobles enlaces pueden tener la configuración E o Z.
- La hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) (o combinación de HPMC) que se usa en la realización de la invención contiene un número suficiente de grupos hidroxipropilo y metoxi para hacerla soluble en agua.
- 60 El contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo (o, si se usa una combinación de diferentes HPMC, el contenido total medio de grupos metoxi e hidroxipropilo) preferentemente está en el intervalo del 23 al 42 % en peso. Más preferentemente, el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo está en el intervalo del 30 al 42 % en peso. Preferentemente, el contenido de grupo metoxi está en el intervalo del 19 al 30 % en peso (en particular del 28 al 30 % en peso) y el contenido de grupos hidroxipropilo está en el intervalo del 4 al 12 % en peso (en particular del 7
- 65

al 12 % en peso).

La hidroxipropil metilcelulosa también se conoce como hipromelosa (ver Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 29ª edición (Pharmaceutical Press, 1989) página 1435). Para la HPMC hay tres tipos disponibles en el mercado: HPMC 2208, HPMC 2906, y HPMC 2910, en función del contenido de grupos metoxi e hidroxipropilo. En el número de cuatro dígitos asociado a la HPMC como se describe por Martindale, los dos primeros dígitos representan el porcentaje aproximado de grupos metoxi y el tercer y cuarto dígitos representan la composición porcentual aproximada de grupos hidroxipropilo. Se especifica que la hidroxipropil metilcelulosa 2208 contiene del 19 al 24 % en peso de grupos metoxi y del 4 al 12 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total del 23 al 36 % en peso; la hidroxipropil metil celulosa 2906 contiene del 27 al 30 % en peso de grupos metoxi y del 4 al 7,5 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total del 31 al 37,5 % en peso, y la hidroxipropil metilcelulosa 2910 contiene del 28 al 30 % en peso de grupos metoxi y del 7 al 12 % en peso de grupos hidroxipropilo en un total del 35 al 42 % en peso. Cualquiera de estas celulosas se puede usar en la práctica de la invención, siendo especialmente preferida la HPMC 2910.

El peso molecular de la HPMC normalmente afecta tanto al perfil de liberación del material extruido molido como a sus propiedades físicas. De este modo se puede diseñar un perfil de liberación deseado seleccionando una HPMC de un peso molecular apropiado. Para la liberación inmediata del ingrediente activo a partir de las partículas, se prefiere un polímero de bajo peso molecular. Una HPMC de alto peso molecular es más probable que produzca una forma de dosificación farmacéutica de liberación sostenida. El peso molecular de un éter de celulosa soluble en agua, tal como HPMC, generalmente se expresa en términos de viscosidad aparente de una solución acuosa que contiene el dos por ciento en peso de dicho éter de celulosa a 20 °C. Las HPMC adecuadas incluyen las que tienen una viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 mPa·s, más preferentemente de aproximadamente 3 a aproximadamente 15 mPa·s, y lo más preferentemente a aproximadamente 5 mPa·s. El tipo más preferido de HPMC que tiene una viscosidad de 5 mPa·s es la HPMC 2910 de 5 mPa·s disponible en el mercado.

Aunque se cree que la distribución del tamaño de partícula del material de partida HPMC es de influencia secundaria para las propiedades del producto de dispersión sólida, el material de partida HPMC preferentemente tiene una distribución de tamaño (como se determina a través de difracción de luz láser; Malvern Mastersizer) con $d_{0,5}$ no superior a 125 μm , más preferentemente no superior a 100. Preferentemente, $d_{0,9}$ es no superior a 300 μm , más preferentemente no superior a 245 μm .

Preferentemente, la relación ponderal del ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo de 1:1 a 1:17, más preferentemente de 1:1 a 1:5. En el caso de (ingrediente activo):(HPMC 2910 5 mPa·s), esta relación puede variar de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:2 y de manera óptima es de aproximadamente 1:1,5 (o 2:3). El límite inferior está determinado por consideraciones prácticas. De hecho, dado que la cantidad terapéuticamente eficaz de ingrediente activo es de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 400 mg por día, preferentemente de 200 mg por día, la relación límite inferior está determinada por la cantidad máxima de mezcla que se puede procesar en una forma de dosificación de un tamaño práctico. Cuando la cantidad relativa de polímero soluble en agua excede el intervalo superior aceptable, la cantidad absoluta de mezcla necesaria para alcanzar un nivel terapéutico será demasiado grande para ser procesada en una sola cápsula o comprimido. Los comprimidos, por ejemplo, pueden tener un peso máximo de aproximadamente 1 gramo, de los cuales un máximo del 90 % (p/p) puede ser el producto extruido. En este caso, el límite inferior de la cantidad de ingrediente activo en comparación con la hidroxipropil metilcelulosa será de aproximadamente 1:17 (es decir, 50 mg de ingrediente activo y 50 mg de polímero).

A medida que la relación de ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa aumenta (es decir, la cantidad de ingrediente activo aumenta en relación con la cantidad de polímero), entonces existe el riesgo de que el ingrediente activo no se disuelva suficientemente en el polímero y por lo tanto que no se obtenga la biodisponibilidad requerida. A menudo se puede comprobar visualmente el grado en que un compuesto se ha disuelto en un polímero soluble en agua. Si el producto extruido es claro, entonces es probable que el compuesto se haya disuelto en el polímero soluble en agua. El límite superior de 1:1 de ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa está determinado por el hecho de que se ha observado que, a esta relación, el material extruido resultante de la extrusión de ingrediente activo con HPMC 2910 de 5 mPa·s no era "claro", presumiblemente debido al hecho de que no todo el ingrediente activo se había disuelto en el 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 mediante un proceso de fusión-extrusión.

El proceso de fusión-extrusión normalmente comprende las siguientes etapas:

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

Específicamente, el método comprende las siguientes etapas:

- a) mezclar (i) una cantidad eficaz de un principio activo o una mezcla de dos o más principios activos y (ii) una cantidad eficaz de una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas;
- b) calentar la mezcla, en condiciones preestablecidas de temperatura, cizallamiento y velocidad de procesamiento, para obtener una masa fundida homogénea;
- c) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas;
- d) dejar que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida;
- e) someter una muestra representativa del producto de dispersión sólida obtenida a medición de calorimetría diferencial de barrido; y, si es necesario,
- f) ajustar las condiciones de temperatura, cizallamiento y velocidad de procesamiento usadas en la etapa b) de manera que el producto de dispersión sólida satisface la fórmula

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

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

$$\text{más preferentemente } 0,15 > \Delta H_{tr},$$

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de aproximadamente 230 °C a aproximadamente 260 °C, preferentemente en el intervalo de aproximadamente 240 °C a aproximadamente 250 °C).

Los términos "masa fundida" y "fusión" se deben interpretar en sentido amplio. Para nuestros fines, estos términos no solo significan la alteración de un estado sólido a un estado líquido, sino que también se pueden referir a una transición a un estado vítreo o un estado gomoso, y donde es posible conseguir que uno de los componentes de la mezcla se incluya más o menos homogéneamente en el otro. En casos particulares, un componente se fundirá y el otro componente(s) se disolverá en la masa fundida, formando así una solución, la cual, tras el enfriamiento, puede formar una solución sólida que tiene propiedades de disolución ventajosas.

La fusión y/o mezcla tienen lugar en un aparato usado habitualmente para este fin. Son particularmente adecuadas las extrusoras o amasadoras. Las extrusoras adecuadas incluyen extrusoras de un solo tornillo, extrusoras de tornillo engranado o incluso extrusoras multitornillo, preferentemente extrusoras de doble tornillo, que pueden ser corrotatorios o en rotación opuesta y están equipadas opcionalmente con discos de amasado. El núcleo de cualquier extrusora mezcladora de doble tornillo es sus tornillos. Por lo general, los tornillos comprenden elementos de avance para transmitir los materiales; además, pueden comprender elementos de retroceso para crear campos de presión, y amasadoras y elementos de corte para ejercer una acción de amasado sobre la masa fundida. Los tornillos pueden producir un corte intensivo o menos agresivo en función del número y tipo de elementos de corte integrados en el programa de tornillo.

En el método de la invención se prefiere que la masa fundida se someta a una acción de amasado en una sección de amasado de la extrusora. La sección de amasado puede estar equipada con discos de amasado o palas del rotor.

La masa fundida oscila de pastosa a viscosa. Antes de permitir que la masa fundida se solidifique, la masa fundida se puede moldear en casi cualquier forma deseada. La conformación del material extruido se lleva a cabo convenientemente por una calandria con dos rodillos que giran en sentido contrario con depresiones que se acoplan mutuamente en su superficie. Mediante el uso de rodillos con depresiones de diferentes formas se puede lograr una amplia variedad de formas de comprimidos. Como alternativa, el material extruido se corta en trozos, antes de la solidificación (corte en caliente) o después de la solidificación (corte en frío).

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

Se ha comprobado que la entrada de energía durante la producción de extrusión en estado fundido es importante para una buena biodisponibilidad. En base a los resultados de los ejemplos que siguen, se postula que cuanto mayor es la entrada de energía en el proceso de extrusión, mejor será la dispersión del ingrediente activo en la matriz. Una endotermia inferior a aproximadamente 240 °C es indicativa de una mejor dispersión.

Uno de los parámetros más importantes que rigen la entrada de energía durante el proceso de extrusión en estado fundido es la temperatura a la que funciona la extrusora de fusión y la temperatura a la cual se mantiene la boquilla o la matriz, a través de la cual se fuerza la masa fundida. La temperatura puede variar a lo largo de la longitud del cilindro de la extrusora. A los efectos del presente documento, la "temperatura de funcionamiento" es la temperatura más alta a la que se encuentra la mezcla durante su paso a través de la extrusora. Se comprobó que la temperatura de funcionamiento y la temperatura de la boquilla deben oscilar entre aproximadamente 195 °C y aproximadamente

300 °C. A temperaturas inferiores a 195 °C, el material extruido no tendrá la biodisponibilidad requerida. Además, el proceso es difícil debido a la alta viscosidad de la mezcla. A temperaturas superiores a 300 °C la hidroxipropil metilcelulosa se puede descomponer hasta un nivel inaceptable. Las temperaturas de trabajo también estarán determinadas por la clase de extrusora o la clase de configuración dentro de la extrusora usada.

La velocidad de procesamiento también es importante. Cuanto más tiempo la mezcla permanece en contacto con el elemento de calentamiento, mayor será la entrada de energía.

Aunque la mayor parte de la energía necesaria para fundir, mezclar y disolver los componentes en la extrusora se suele proporcionar con los elementos de calentamiento, la fricción del material dentro de la extrusora también puede proporcionar una cantidad sustancial de energía a la mezcla y ayudar en la formación de una masa fundida homogénea de los componentes. Por lo tanto, la variación de la velocidad del tornillo de la extrusora tiene un impacto en la entrada de energía. Hemos comprobado que, por lo general, se requiere una velocidad del tornillo superior a 80 revoluciones por minuto, preferentemente superior a 100 revoluciones por minuto hasta 350 revoluciones por minuto, para lograr una mezcla y cizallamiento suficientes.

Se apreciará que, basándose en la explicación anterior y los ejemplos que siguen, la persona experta en la técnica será capaz de seleccionar los parámetros adecuados para el proceso de extrusión en estado fundido para producir materiales extruidos que satisfagan la fórmula anterior referentes a ΔH_{tr} .

El producto de dispersión sólida además puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, plastificantes, tensioactivos, sabores, colorantes, conservantes y similares. Dichos excipientes no deben ser sensibles al calor, en otras palabras, no deben mostrar ninguna degradación o descomposición apreciables a la temperatura de trabajo de la extrusora de fusión.

La cantidad de plastificante preferentemente es pequeña, del orden del 0 % al 15 % (p/p), preferentemente inferior al 5 % (p/p). En particular, no hay plastificante presente en el producto de dispersión sólida. Los plastificantes que se mencionan a continuación reducen la temperatura a la que se forma una masa fundida de ingrediente activo, hidroxipropil metilcelulosa y plastificante; esta disminución del punto de fusión a veces es ventajosa. Los plastificantes adecuados son farmacéuticamente aceptables e incluyen polialcoholes de bajo peso molecular tales como etilenglicol, propilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenglicol; polietilenglicoles tales como dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol; otros polietilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 1000 g/mol; polipropilenglicoles que tienen un peso molecular inferior a 200 g/mol; éteres de glicol tales como éter monoisopropílico de monopropilenglicol; éter monoetilico de propilenglicol; éter monoetilico de dietilenglicol; plastificantes de tipo éster tales como lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, glicolato de alilo; y aminas tales como monoetanolamina, dietanolamina, trietanolamina, monoisopropanolamina; trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1,3-propanodiol y similares. Entre estos, se prefieren los polietilenglicoles de bajo peso molecular, etilenglicol, polipropilenglicoles de bajo peso molecular y especialmente propilenglicol.

El término "tensioactivo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un tensioactivo no iónico farmacéuticamente aceptable. El tensioactivo puede efectuar una emulsificación instantánea del ingrediente activo liberado de la forma de dosificación y evitar la precipitación del ingrediente activo en los fluidos acuosos del tracto gastrointestinal. Los tensioactivos preferidos se seleccionan entre: alquil éteres de polioxietileno, por ejemplo, lauril éter de polioxietileno (3), cetil éter de polioxietileno (5), estearil éter de polioxietileno (2), estearil éter de polioxietileno (5); alquilaril éteres de polioxietileno, por ejemplo, nonilfenil éter de polioxietileno (2), nonilfenil éter de polioxietileno (3), nonilfenil éter de polioxietileno (4) u octilfenil éter de polioxietileno (3); ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, por ejemplo, monolaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-200, dilaurato de PEG-300, dilaurato de PEG-400, diestearato de PEG-300 o dioleato de PEG-300; monoésteres de ácidos grasos de alquilenglicol, por ejemplo monolaurato de propilenglicol (Lauroglycol®); ésteres de ácidos grasos de sacarosa, por ejemplo, monoestearato de sacarosa, diestearato de sacarosa, monolaurato de sacarosa o dilaurato de sacarosa; monoésteres de ácido graso de sorbitán tales como monolaurato 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 triricinoleato de polioxietilenglicerol o aceite de ricino de polioxilo 35 (Cremophor® EL, BASF Corp.) u oxiestearato de polioxietilenglicerol tales como aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 40 (Cremophor® RH 40) o aceite de ricino hidrogenado de polietilenglicol 60 (Cremophor® RH 60); o copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, también conocidos como copolímeros de bloque de polioxietileno y polioxipropileno o polioxietileno polipropilenglicol tales como Poloxamer® 124, Poloxamer® 188, Poloxamer® 237, Poloxamer® 388, o Poloxamer® 407 (BASF Wyandotte Corp.); o monoésteres de ácidos grasos 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 (20) sorbitán (Tween® 20), o mezclas de uno o más de los mismos.

El producto de dispersión sólida preferentemente se muele o se tritura en partículas que tienen un tamaño de partícula inferior a 600 µm, preferentemente inferior a 400 µm y más preferentemente inferior a 125 µm. El tamaño de partícula resulta ser un factor importante en la determinación de la velocidad a la que se pueden fabricar comprimidos a gran escala con una dureza suficiente; cuanto más pequeñas sean las partículas, mayor podrá ser la

velocidad de formación de comprimidos sin efectos perjudiciales sobre su calidad. La distribución del tamaño de partícula es tal que más del 70 % de las partículas (medido en peso) tienen un diámetro que oscila de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 500 µm, en particular de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 200 µm y especialmente de aproximadamente 50 µm a aproximadamente 125 µm. Las partículas con las

Una vez obtenido el material extruido, se muele y se tamiza y se usa como ingrediente "normal" para preparar formas de dosificación farmacéuticas.

Las partículas del producto de dispersión sólida se pueden formular en formas de dosificación farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de partículas. Aunque se contemplan formas de dosificación farmacéuticas, principalmente para su administración oral tales como comprimidos y cápsulas, las partículas de la presente invención también se pueden usar para preparar formas de dosificación farmacéuticas, por ejemplo para administración rectal. Formas de dosificación preferidas son las adaptadas para su administración oral en forma de comprimidos. 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 un coste sustancialmente inferior a los núcleos recubiertos. Preferentemente, el producto de dispersión sólida (molido) es responsable de no menos del 40 % en peso del peso de la forma de dosificación final, en particular del 45 al 90 % en peso.

Con el fin de facilitar la deglución de una forma de dosificación de este tipo por un mamífero, es ventajoso dar a la forma de dosificación, en comprimidos particulares, una forma apropiada. Los comprimidos que se pueden deglutir con comodidad, por tanto, preferentemente son alargados en lugar de redondos. Los comprimidos biconvexos achatados son especialmente preferidos. Como se describe más adelante con mayor detalle, un recubrimiento de película sobre el comprimido contribuye adicionalmente a la facilidad con que se puede deglutir.

Los comprimidos que proporcionan una liberación inmediata del ingrediente activo tras la ingestión oral y que tienen buena biodisponibilidad están diseñados de tal manera que los comprimidos se desintegren rápidamente en el estómago (liberación inmediata), manteniendo las partículas liberadas en el proceso alejadas entre sí de manera que no se unan, creen altas concentraciones locales del ingrediente activo y aumenten las posibilidades de que el fármaco precipite (biodisponibilidad). El efecto deseado se puede obtener por distribución de dichas partículas homogéneamente en toda la mezcla de un disgregante y el diluyente.

Los disgregantes adecuados son los que tienen un gran coeficiente de expansión. Ejemplos de los mismos son polímeros reticulados hidrófilos, insolubles o poco solubles en agua tales como crospovidona (polivinilpirrolidona reticulada) y croscarmelosa (carboximetilcelulosa sódica reticulada). La cantidad de desintegrante en los comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con la presente invención puede variar convenientemente de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 15 % (p/p) y preferentemente es de aproximadamente el 7 al 9 %, en particular aproximadamente del 8,5 % (p/p). Esta cantidad suele ser mayor en los comprimidos a fin de asegurar que las partículas estén distribuidas a lo largo de un gran volumen del contenido del estómago después de su ingestión. Debido a que los disgregantes por naturaleza producen formulaciones de liberación sostenida cuando se emplean a granel, es ventajoso diluirlos con una sustancia inerte denominada diluyente o carga.

Se pueden usar una variedad de materiales como diluyentes o cargas. Ejemplos son lactosa seca por pulverización o anhidra, sacarosa, dextrosa, manitol, sorbitol, almidón, celulosa (por ejemplo celulosa microcristalina Avicel®), fosfato de calcio dibásico dihidratado o anhidro, y otros conocidos en la técnica, y sus mezclas. Se prefiere una mezcla comercial secada por pulverización de monohidrato de lactosa (75 %) con celulosa microcristalina (25 %), que está disponible en el mercado como Microcelac®. La cantidad de diluyente o carga en los comprimidos convenientemente puede oscilar entre aproximadamente el 20 % y aproximadamente el 40 % (p/p) y oscila preferentemente entre aproximadamente el 25 % y aproximadamente el 32 % (p/p).

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

Los lubricantes y deslizantes se pueden emplear en la fabricación de ciertas formas de dosificación y por lo general se emplean cuando se producen comprimidos. Ejemplos de lubricantes y deslizantes son aceites vegetales hidrogenados, por ejemplo, aceite hidrogenado de semilla de algodón, estearato de magnesio, ácido esteárico, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, sílice coloidal, talco, sus mezclas, y otros conocidos en la técnica. Lubricantes y deslizantes interesantes son el estearato de magnesio, y mezclas de estearato de magnesio con sílice coloidal. Un lubricante preferido es el aceite vegetal hidrogenado de tipo I, más preferentemente aceite de semilla de algodón hidrogenado desodorizado (disponible en el mercado en Karlshamns como Akofine NF® (anteriormente

denominado Sterotex®). Los lubricantes y deslizantes generalmente comprenden del 0,2 al 7,0 % del peso total del comprimido.

- 5 También se pueden añadir otros excipientes tales como agentes colorantes y pigmentos a los comprimidos de la presente invención. Los agentes colorantes y pigmentos incluyen dióxido de titanio y colorantes 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 el 3,5 % en base al peso total del comprimido.
- 10 Los sabores son opcionales en la composición y se pueden seleccionar entre aceites sintéticos de sabor y aromáticos saborizantes o aceites naturales, extractos de hojas de plantas, flores, frutas, etc., y sus combinaciones. Estos pueden incluir aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de menta, aceite de laurel, aceite de anís, eucalipto, aceite de tomillo. También son útiles como aromatizantes la vainilla, aceite de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas, incluyendo manzana, plátano, pera, melocotón, fresa, frambuesa,
- 15 cereza, ciruela, piña, albaricoque y similares. La cantidad de sabor puede depender de una serie de factores incluyendo el efecto organoléptico deseado. En general el sabor estará presente en una cantidad de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 3 % (p/p).
- 20 Como se conoce en la técnica, las mezclas de comprimidos se pueden granular en seco o granular en mojado antes de la formación de comprimidos. El proceso de formación de comprimidos en sí mismo es por lo demás convencional y se pone en práctica fácilmente por moldeo de un comprimido a partir de una mezcla o mixtura deseada de los ingredientes en la forma apropiada usando una prensa de comprimidos convencional.
- 25 Los comprimidos de la presente invención adicionalmente pueden estar recubiertos con una película para mejorar el sabor o facilitar la deglución y proporcionar un aspecto elegante. En la técnica se conocen muchos materiales poliméricos de recubrimiento de película adecuados. Un material de recubrimiento de película preferido es la hidroxipropil metilcelulosa, HPMC, especialmente HPMC 2910 de 5 mPa·s. En la presente memoria también se pueden usar otros polímeros formadores de película adecuados, incluyendo hidroxipropilcelulosa y copolímeros de acrilato-metacrilato. Además de un polímero formador de película, el recubrimiento de película adicionalmente puede
- 30 comprender un plastificante (por ejemplo, propilenglicol) y, opcionalmente, un pigmento (por ejemplo dióxido de titanio). La suspensión de recubrimiento de película también puede contener talco como anti-adhesivo. En los comprimidos de liberación inmediata de acuerdo con la invención, el recubrimiento de película es pequeño y en términos ponderales supone menos de aproximadamente el 3 % (p/p) del peso total del comprimido.
- 35 Los formas de dosificación preferidas son aquellas donde el peso de las partículas es de al menos el 40 % del peso total de la forma de dosificación total, el peso del diluyente oscila del 20 al 40 %, y el peso del disgregante oscila del 3 al 10 %, y el resto está representado por uno o más de los excipientes descritos anteriormente.

REIVINDICACIONES

1. Un producto de dispersión sólida, que se puede obtener por un proceso de extrusión en estado fundido, que comprende

- (i) una cantidad eficaz de un principio activo o una mezcla de dos o más principios activos y
- (ii) una cantidad eficaz de una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas, donde dicho producto de dispersión sólida satisface la fórmula

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

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

2. El producto de dispersión sólida de la reivindicación 1, que satisface la fórmula

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

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a aproximadamente 260 °C).

3. El producto de dispersión sólida de la reivindicación 1, que satisface la fórmula

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

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

4. El producto de dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde la temperatura del pico endotérmico está en el intervalo de 240 °C a 250 °C.

5. El producto de dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que tiene un tamaño de partícula promedio en peso de inferior a 600 μm que se puede obtener por tamizado a través de un tamiz de malla de 600 μm de acuerdo con la norma ASTM E11-70.

6. El producto de dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo en la hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo del 23 al 42 % en peso.

7. El producto de dispersión sólida de la reivindicación 6, donde el contenido de grupos metoxi está en el intervalo del 19 al 30 % en peso y el contenido de grupos hidroxipropilo está en el intervalo del 4 al 12 % en peso.

8. El producto de dispersión sólida de la reivindicación 7, donde la hidroxipropil metilcelulosa tiene una viscosidad aparente de 3 a 15 mPa·s, determinada como solución acuosa al 2 % en peso a 20 °C.

9. El producto de dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación ponderal del ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo de 1:1 a 1:17.

10. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende partículas del producto de la dispersión sólida de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores y al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en un diluyente y un disgregante.

11. Un método para preparar un producto de dispersión sólida, que comprende:

- a) mezclar (i) una cantidad eficaz de un principio activo o una mezcla de dos o más principios activos y (ii) una cantidad eficaz de una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas;
- b) calentar la mezcla, en condiciones preestablecidas de temperatura, cizallamiento y velocidad de procesamiento, para obtener una masa fundida homogénea;
- c) forzar la masa fundida así obtenida a través de una o más boquillas;
- d) dejar que la masa fundida se solidifique para obtener un producto de dispersión sólida;
- e) someter una muestra representativa del producto de dispersión sólida obtenida a medición de calorimetría diferencial de barrido; y, si es necesario,
- f) ajustar las condiciones de temperatura, cizallamiento y velocidad de procesamiento usadas en la etapa b) de manera que el producto de dispersión sólida satisfaga la fórmula

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

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

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

(donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

5 12. El método de la reivindicación 11, donde la etapa b) se lleva a cabo en una extrusora y la mezcla se somete a una acción de amasado en una sección de amasado de la extrusora.

10 13. El método de la reivindicación 11 o 12, donde la etapa b) se lleva a cabo en una extrusora, la temperatura de funcionamiento de la extrusora y la temperatura de la boquilla que se encuentra en el intervalo de 195 °C a 300 °C.

14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, donde el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo en la hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo del 23 al 42 % en peso.

15 15. El método de la reivindicación 14, donde el contenido de grupos metoxi está en el intervalo del 19 al 30 % en peso y el contenido de grupos hidroxipropilo está en el intervalo del 4 al 12 % en peso.

20 16. El método de la reivindicación 15, donde la hidroxipropil metilcelulosa tiene una viscosidad aparente de 3 a 15 mPa·s, determinada como solución acuosa al 2 % en peso a 20 °C.

17. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 16, donde la relación ponderal del ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo de 1:1 a 1:17.

25 18. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 11 a 17, que además comprende la molienda del producto de dispersión sólida.

19. El método de la reivindicación 18, que además comprende el tamizado del producto de dispersión sólida molida.

30 20. El método de la reivindicación 18 o 19, que además comprende comprimir el producto de dispersión sólida molida en un comprimido.

21. El uso de un producto de dispersión sólida, que se puede obtener por un proceso de extrusión en estado fundido, que comprende

- 35 (i) una cantidad eficaz de un principio activo o una mezcla de dos o más principios activos y
(ii) una cantidad eficaz de una hidroxipropil metilcelulosa o una mezcla de dos o más hidroxipropil metilcelulosas,

40 para la fabricación de una forma de dosificación que tiene una biodisponibilidad mejorada de dichos uno o más principios activos por administración oral a un paciente en necesidad del mismo, donde dicho producto de dispersión sólida satisface la fórmula

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

45 (donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

22. El uso de la reivindicación 21, donde dicho producto de dispersión sólida satisface la fórmula

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

50 (donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

55 23. El uso de la reivindicación 21, donde dicho producto de dispersión sólida satisface la fórmula

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

60 (donde ΔH_{tr} representa la endotermia (J/g) que acompaña a una transición a una temperatura del pico endotérmico en el intervalo de 230 °C a 260 °C).

24. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 23, donde la temperatura del pico endotérmico está en el intervalo de 240 °C a 250 °C

65 25. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 24, donde el producto de dispersión sólida está compuesto de partículas que tienen un tamaño de partícula promedio en peso inferior a 600 µm, que se puede obtener por tamizado a través de un tamiz de malla de 600 µm de acuerdo con la norma ASTM E11-70.

26. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 25, donde el contenido total de grupos metoxi e hidroxipropilo en la hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo del 23 al 42 % en peso.
- 5 27. El uso de la reivindicación 26, donde el contenido de grupos metoxi está en el intervalo del 19 al 30 % en peso y el contenido de grupos hidroxipropilo está en el intervalo del 4 al 12 % en peso.
28. El uso de la reivindicación 27, donde la hidroxipropil metilcelulosa tiene una viscosidad aparente de 3 a 15 mPa·s, determinada como solución acuosa al 2 % en peso a 20 °C.
- 10 29. El uso de una cualquiera de las reivindicaciones 21 a 28, donde la relación ponderal del ingrediente activo:hidroxipropil metilcelulosa está en el intervalo de 1:1 a 1:17.