

**Clarke, I**

CO

P-3154

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571-00013-0000

Fecha: 2013-11-06 15:16:27

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 378 FASENACIONALI

Act. 523 RESPUESTA

Folios: 78 79

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **11.159.571**

Solicitud de patente a nombre de **INNOPHARMAX, INC.**

Yo, SILVANA MARIA LOPEZ DÍAZ identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 6, obrando como apoderada sustituta de acuerdo con la sustitución presentada el pasado 23 de Septiembre de 2013, de la Sociedad **INNOPHARMAX, INC.**, domiciliada en Taiwa, China, solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **11179** notificado por fijación en lista el 2 de Julio de 2013, relacionado con concepto técnico de fondo, me permito manifestar:

1. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo **34** de la Decisión 486 al solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, presento junto con este memorial nueva descripción y nuevo pliego reivindicatorio que consta de **19** reivindicaciones.

2. Con fundamento en la facultad que confiere el artículo **36** de la Decisión 486 al solicitante para dividir en dos o más solicitudes fraccionarias, en cualquier momento del trámite, me permito presentar una solicitud divisional, la cual consta de descripción, reivindicaciones, dibujos y resumen junto con los formatos necesarios para dicha solicitud divisional.

En cuanto a estas modificaciones, atentamente nos permitimos manifestar que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones al nivel inventivo planteadas por el examinador en su concepto técnico.

En cuanto a las reivindicaciones en el caso parental, nos permitimos adjuntar tasa por una reivindicación adicional, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio consta de 19 reivindicaciones, siendo tan solo una reivindicación adicional a las inicialmente estudiadas y por las cuales ya se pagó su tasa respectiva al inicio del trámite.

En relación con las nuevas reivindicaciones de la solicitud divisional, nos

P-3154

## **Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

permitimos decir que se anexa también tasa por una reivindicación adicional, toda vez que, como puede constatar el señor examinador, el capítulo reivindicatorio de dicha solicitud divisional contiene tan solo **11** cláusulas.

### **3. Título**

Con el objeto de atender a la objeción hecha por su Despacho al título, presento el siguiente título como sustitutivo del anterior y el cual es útil para las dos solicitudes.

**“COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DEL FARMACO HIDROFÍLICO GEMCITABINA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA.”**

Atentamente, solicito que se acepte el nuevo título que presento.

### **4. Reivindicaciones**

Con el propósito de permitir la aceptación de esta solicitud, la Solicitante ha modificado la reivindicación 1 para especificar las especies de los componentes en la composición farmacéutica de la invención. El soporte para esta modificación puede encontrarse en las reivindicaciones originales 3, 5, 7 y 10. Además la reivindicación 1 modificada menciona “...en donde la composición farmacéutica forma una solución homogénea libre de fármaco que contenga fase aceitosa como una formulación auto-microemulsificante para administración oral” con el objeto de destacar más particularmente las características de la materia objeto tal como se reivindica.

El término “cerca de” ha sido removido de las reivindicaciones 1 y 2.

Las reivindicaciones originales 3 a 5, 7 y 9 a 10 han sido eliminadas del capítulo reivindicatorio.

Las reivindicaciones originales 17 y 18 (nuevas 11 y 12) se han modificado y hecho dependientes de la reivindicación 1 para expresar el proceso de preparación para formar la composición farmacéutica en ciertas modalidades de la presente invención. Se agrega la nueva reivindicación 13 para expresar una modalidad particular de la invención en donde no se requiere una etapa de calentamiento cuando se prepara la composición farmacéutica de la invención. Esto se percibe simplemente del contexto en la descripción tal como se presentó, especialmente de los ejemplos de trabajo de los párrafos [0037]-[0057].

Se han agregado nuevas reivindicaciones dependientes 14 y 15 para reivindicar las proporciones características de los componentes en la composición de la

## **Clarke, Modet & Cº**

COLOMBIA

invención para expresar así modalidades particulares de la invención. El soporte se puede hallar en los párrafos [0020] a [0023] y [0025].

Se agregó una nueva reivindicación 16 para especificar el tamaño de partícula en ciertas modalidades de la invención como menor a 200 nm. El soporte puede hallarse en el párrafo [0017].

Se agregaron nuevas reivindicaciones 17 a 19 para describir ciertas modalidades de la composición farmacéutica de la invención. El soporte para estas puede encontrarse en los párrafos [0027] a [0030].

En las anteriores modificaciones no se introdujo materia nueva.

### **5. Claridad**

Su Despacho objeta la presente invención por falta de claridad.

Para agilizar el proceso de patente, la reivindicación 1 ha sido modificada para especificar las especies de los componentes de la composición de la invención. Además, el término “cerca de” ha sido removido del nuevo conjunto de reivindicaciones. También, las reivindicaciones de método originales 17 a 18 han sido corregidas para depender de la reivindicación 1.

Las nuevas reivindicaciones que presento están definidas de una manera clara y concisa con base en modalidades particulares de la invención.

Ahora, la solicitante quiere manifestar que con respecto a los términos “uno o más” y “cantidad efectiva”, sus significados son claros per se en esta técnica y son entendibles a partir de las descripciones suministradas en la especificación. El término “uno o más” describe que al menos una o más de una especie de los solventes hidrofílicos, surfactantes o vehículos hidrofílicos pueden seleccionarse entre aquellos listados en las reivindicaciones. Así, estos términos son específicos y entendibles. El término “cantidad efectiva” describe una dosis del fármaco que es efectiva para ejercer un efecto terapéutico después de su absorción dentro del cuerpo a través de las paredes del tracto gastrointestinal. Es entendible que las cantidades de fármaco presentadas en la composición varían con la situación particular, incluyendo pero sin limitarse a, las especies y forma de dosificación y el tamaño, edad y condición del sujeto. Ver la especificación en el párrafo [0018]. Por lo tanto, los términos “uno o más” y “cantidad efectiva” no hacen que las reivindicaciones tengan falta de claridad.

Además, las reivindicaciones originales 17 y 18 (nuevas 11 y 12) están escritas como reivindicaciones dependientes para describir el proceso de preparación para hacer la composición farmacéutica reivindicada con base en ciertas modalidades de la presente invención. La nueva reivindicación 13 se ha agregado

## **Clarke, Modet & C<sup>o</sup>**

COLOMBIA

para describir particularmente que no es necesario tener una etapa de calentamiento para hacer la composición farmacéutica de la invención para así destacar más las características de la presente invención diferentes del arte previo. Las nuevas reivindicaciones 11 a 13 también son claras y pueden ser entendidas rápidamente y sin dificultad por las personas versadas en la materia objeto, particularmente a la luz de los ejemplos provistos en los párrafos [0037] a [0057].

Por lo tanto las nuevas reivindicaciones son claras y el alcance de estas está bien definido con base en la descripción y ejemplos provistos en la especificación. De manera respetuosa solicito se retiren las objeciones en cuanto a claridad.

### **6. La Descripción**

En la descripción tanto de la solicitud original como de la solicitud divisional que se presenta con este escrito, se ha modificado el párrafo [0020] para limitar ciertas especies de fármacos usadas en la presente invención, sin embargo algunas de las cuales fueron citadas equivocadamente porque eran de hecho más cercanas a fármacos hidrofóbicos que hidrofílicos que es a los cuales pretende dirigirse la presente invención. La solicitante ha removido tales fármacos hidrofóbicos del párrafo [0020] por claridad.

### **7. Nivel inventivo**

El señor examinador indica que la presente solicitud carece de nivel inventivo en vista de la combinación de las enseñanzas de D1 (DE 10306724) y D2 (CN 1593405).

La solicitante desea manifestar lo siguiente:

#### **La presente invención y sus ventajas inesperadas**

La nueva reivindicación independiente menciona:

“Una composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida, que comprende:

(a) Una cantidad efectiva terapéuticamente de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente, en donde la droga hidrofílica es gemcitabina;

(b) Uno o más solventes que pueden disolver el fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente para formar una solución fármaco-solvente, en donde el uno o más solventes son seleccionados del grupo que consiste de agua, etanol, polietilenglicol (PEG), isopropanol (IPA), 1,2-propanodiol (propilenglicol), glicerol, ácido acético, y cualesquier combinaciones de estos;

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

(c) **Un sistema surfactante** que comprende uno o más surfactantes, dicho sistema surfactante presenta un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el rango entre 8 a 17, en donde el uno o más tensoactivos son seleccionados del grupo que consiste de polisorbato, poloxámeros, polioxilglicéridos de oleoilo, polioxilglicéridos de linooleoilo, polioxilglicéridos de caprilocaproilo, derivados de polioxietileno aceite de ricino, polioxietileno alquil éteres, ésteres de ácido graso de sorbitan, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena mediana (MCT), oleato de poliglicerilo, polioxilglicérido de lauroilo, polioxilglicéridos de estearoilo. Dicaprilocaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, caprilato de propilenglicol y monocaprilato de propilenglicol, y combinaciones de estos; y

(d) **Uno o más vehículos hidrofílicos que son compatibles con dicha solución fármaco-solvente y dicho sistema surfactante**, en donde el uno o más vehículos hidrofílicos se seleccionan del grupo que consiste de polisorbato, etanol, polietilenglicol (PEG), glicerol, 1,2-propanediol (propilenglicol), carbonato de propileno (PC), dietilenglicol monoetil éter, y combinaciones de estos;

en donde la composición farmacéutica forma una solución homogénea libre de fármaco que contenga fase aceitosa como una formulación auto-microemulsificante para administración oral.

Las nuevas reivindicaciones 2 a 19 son ciertas modalidades de la presente invención.

La presente invención suministra una nueva formulación de un sistema de suministro de fármaco auto-emulsificante/microemulsificante (SEDDS/SMEDDS) para la gemcitabina. El fármaco es altamente soluble pero pobre en permeabilidad, y por lo tanto su administración mediante inyección se convierte en la mayor opción para lograr la absorción y biodisponibilidad del fármaco como se conoce en el arte, lo que sin embargo conduce al incremento los riesgos y costos y también el dolor producido a los pacientes. El problema que se debe resolver en esta invención es lograr una composición auto-emulsificante para la gemcitabina que exhiba una estabilidad superior y excelente biodisponibilidad por administración oral.

Se sabe que una composición auto-emulsificante quiere decir una forma de dosificación específica, que espontáneamente forma (micro)emulsiones (es decir, ocurre la auto-emulsificación) al ponerla en contacto con ambiente acuoso (por ejemplo en el tracto gastrointestinal). También se conoce que la tecnología SEDDS/SMEDDS convencional es desarrollada como un modelo para la formulación de fármacos pobres en solubilidad acuosa (fármacos hidrofóbicos), los cuales típicamente requieren un componente aceitoso (en el cual un fármaco hidrofóbico se disuelve, constituyendo así una fase hidrofóbica que contiene al fármaco) además de surfactantes y solubilizadores. Ver los antecedentes de la invención como se describió en la especificación de la presente invención,

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

parágrafos [0002]-[0003]. También se anexa como soporte un artículo (*Int J Pharm Pharm Sci*, Vol 3, Suppl 3, 2011, 1-3).

Sin embargo, tal tecnología SEDDS/SMEDDS convencional no es aplicable a la gemcitabina porque este fármaco es altamente soluble en medio acuoso y por lo tanto los problemas inherentes de separación de fases y pobre estabilidad ocurrirán.

La presente invención desarrolla de manera inesperada **una composición farmacéutica auto-emulsificante exitosa de gemcitabina para administración oral**. La composición farmacéutica de la invención forma **una mezcla homogénea** como una formulación auto micro-emulsificante para administración oral (sin un componente aceitoso para disolver el fármaco para formar una fase aceitosa/hidrofóbica que contiene al fármaco) que exhiba una **estabilidad** superior durante almacenamiento a largo término y excelente **biodisponibilidad** mediante administración por vía oral.

Los ejemplos que soportan la invención se muestran en el Ejemplo 1, que ilustra las formulaciones I-VIII de gemcitabina (un fármaco hidrofílico) y su preparación. Ver el bioensayo en los parágrafos [0062]-[0064], que muestran que la formulación de gemcitabina de la invención alcanza una biodisponibilidad del 89% por administración oral (comparable a la dosificación por inyección). Ver también el ensayo de estabilidad en los parágrafos [0065]-[0068], donde se muestra que las formulaciones de gemcitabina de la invención exhiben alta estabilidad a temperatura ambiente (25°C) durante al menos 30 días (menos que el 10% de la tasa de degradación), y las formulaciones IV a VIII (pH por encima de 4), como las modalidades preferidas de la invención, exhiben alta estabilidad a 40°C durante al menos 30 días (menos del 10% de tasa de degradación).

**No existe caso de *prima facie* de nivel inventivo frente al arte previo**

En contraste, las referencias citadas no enseñan ni sugieren la composición auto-microemulsificante de gemcitabina como se reivindica en las nuevas reivindicaciones.

Específicamente, D1 describe un liposoma de bendamiustina. Los liposomas son vesículas esféricas compuestas de una o más bicapas de fosfolípidos (en la mayoría de los casos fosfatidilcolina) que separan un compartimiento acuoso interno de la fase acuosa de la masa. Sin embargo, las formulaciones auto-microemulsificantes de la invención son dispersiones isotrópicas estables termodinámicamente (no existen bicapas de fosfatidilcolina), que forman partículas finas (microemulsión) cuando son introducidas en medio acuoso con agitación suave. Aún si el liposoma puede ser una de las posibles estrategias para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos, es totalmente irrelevante para una tecnología SEDDS/SMEDDS, como fácilmente es entendido en esta técnica.

D2 divulga una composición de fluconazol. Sin embargo, el fármaco, fluconazol, es relativamente pobremente soluble en agua, como se describió en el párrafo de antecedentes en D1. Una traducción hecha por máquina al Inglés de D2 obtenida en la página de la Oficina de la Propiedad Intelectual Estatal (SIPO) se adjunta como referencia para su Despacho. Debido a la pobre propiedad de solubilidad del fluconazol, D2 requiere de componentes aceitosos para disolver el fármaco para formar formulaciones de fluconazol. Ver la reivindicación 1 la cual describe dos tipos de diluyentes o solventes (soluble en aceite y soluble en agua) son necesarios para lograr una composición líquida de fluconazol. Más aún, una etapa de calentamiento es conducida para disolver el fármaco para poder obtener una formulación homogénea en D1. Ver los ejemplos 1-16 en D1. D2 no sugiere las características de la presente invención.

Las referencias citadas no enseñan ni sugieren en ninguna de sus partes las características de la composición auto-microemulsificante de gemcitabina como se describió en la presente invención. No existe manera de lograr la presente invención a partir de las divulgaciones de D1 y D2, sea individualmente o en combinación.

La presente invención logra de manera inesperada una formulación auto-emulsificante líquida para administración oral de gemcitabina (altamente soluble pero con poca permeabilidad) con ventajas al menos superiores de **estabilidad a largo término en almacenamiento** y excelente **biodisponibilidad** (en comparación con dosificaciones para inyección), lo que no es obvio en vista del arte previo citado por su Despacho.

Por lo tanto manifiesto que la materia objeto de la presente solicitud involucra un **nivel inventivo**.

En vista de lo anterior, la solicitante manifiesta que el rechazo basado en las referencias citadas es impropio y debe ser retirado. Las presentes reivindicaciones 1 a 19 están en condición para ser aprobadas y aceptadas. Se solicita, de manera respetuosa, la reconsideración y el retiro de este rechazo por parte de su Despacho.

Finalmente, en cuanto a los argumentos presentados por el señor examinador en su concepto técnico, respetuosamente nos permitimos decir que consideramos que corresponden a un análisis de tipo hindsight o retrospectivo. De hecho, este tipo de análisis no es permitido para desvirtuar el concepto de altura inventiva de una invención.

En este tipo de análisis, el examinador no enfoca su análisis en el momento en el que el solicitante plantea un problema con el fin de solucionar fallas técnicas

## Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

COLOMBIA

existentes en los productos convencionales de un campo técnico específico, sino que se enfoca en la solución dada al problema planteado y en la búsqueda de documentos con conceptos análogos. A este respecto dirijo la atención del examinador al “Manual para Examen de Solicitudes de Patentes de Invención en las Oficinas de Propiedad Industrial de los Países de la Comunidad Andina, publicado en la página Web de la Comunidad Andina, donde se establece en la página 74 en cuanto al nivel inventivo “...que la búsqueda de anterioridades se efectúa a posteriori, tomando como punto de partida la misma invención,...el examinador debe realizar el esfuerzo intelectual de colocarse en la situación que ha tenido que afrontar el técnico con conocimientos medios en la materia en un momento en que la invención no era conocida, es decir antes de la invención”.(El subrayado es nuestro)

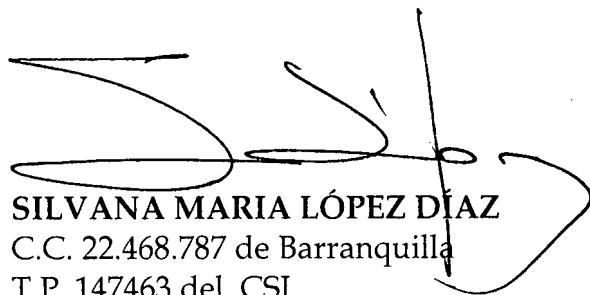
En el presente caso, para el examinador puede resultar "obvio" que el objeto de la presente solicitud se derive de la materia objeto de los documentos citados, sin dar mayor importancia al trabajo desplegado y a la capacidad inventiva del solicitante para lograr llegar a la solución del problema planteado. Es decir, que el examinador no hace su análisis partiendo del problema mismo que existía en la técnica en el momento en que el solicitante dirige todos sus esfuerzos para encontrar una solución, sino que enfoca su estudio en el momento en que el problema ya fue resuelto.

Por lo tanto, atentamente solicitamos que sean retiradas las objeciones en este sentido.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio y a la nueva solicitud divisional o si el señor examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al examinador para emitir los exámenes de fondo-, 35 y 59 del Código Contencioso Administrativo que señala que: “habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión que será motivada al menos en forma sumaria si afecta a particulares” y “(..) deberá proferirse la decisión definitiva. Esta se motivará en sus aspectos de hecho y de derecho, y en los de conveniencia si es el caso”, respectivamente (El subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Superintendente,



**SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ**

C.C. 22.468.787 de Barranquilla

T.P. 147463 del CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

# Clarke, Modet & C<sup>o</sup>

---

COLOMBIA

## ANEXO 1

Nuevo capítulo de descripción y reivindicaciones

Copia del artículo (*Int J Pharm Sci*, Vol 3, suppl 3, 2011, 1-3)

Una copia de la traducción al Inglés hecha por máquina de D2

Descripción, reivindicaciones, resumen y dibujos para la solicitud divisional

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

INNOPHARMAX INC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa  
Nombre representante legal

Tipo de empresa      Micro ☐      Pequeña ☐      Mediana ☐      Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C.    ☐ C.E.    ☐ NIT    ☐ Otro    Número \_\_\_\_\_

|                                   |                                                                          |                   |        |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|--------|
| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular                                        |                   | Ciudad |
| China                             | 9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, |                   |        |
| Dirección electrónica             | No. Fax                                                                  | Número telefónico |        |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

|                                                     |         |                   |
|-----------------------------------------------------|---------|-------------------|
| Dirección y domicilio                               |         | Ciudad            |
| Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia |         | Bogotá D.C.       |
| Dirección electrónica                               | No. Fax | Número telefónico |
| notificaciones@clarkemodet.com.co                   | 6350824 | 6181088           |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general \_\_\_\_\_

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 11-159.571

Aparece \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Debe ser \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Modificación:

☒ Presentación Solicitud Divisional.  
\_\_\_\_\_

☐ Modificación al capítulo descriptivo.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☒ Modificación al capítulo Reivindicatorio  
Pago por 1 reivindicación adicional

☐ Modificación al resumen.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☐ Modificación a los dibujos.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Nombre y apellidos

Firma

C.C. 22.468.787

Tarjeta Profesional T.P. 147463 CSI

4. Datos del trámite

Corrección:

Expediente No. 11-159.571

Aparece \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Debe ser \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Modificación:

☒ Presentación Solicitud Divisional.  
\_\_\_\_\_

☐ Modificación al capítulo descriptivo.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☒ Modificación al capítulo Reivindicatorio  
Pago por 1 reivindicación adicional

☐ Modificación al resumen.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

☐ Modificación a los dibujos.  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

5. Anexos

☒ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación

☐ Poder, si fuere el caso.

☒ Documento que contiene las modificaciones o correcciones.

☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético.

6. Firma

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

Nombre y apellidos

Firma

C.C. 22.468.787

Tarjeta Profesional T.P. 147463 CSJ

P-3154

11

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES  
MODIFICACIONES Y/O CORRECCIONES

1. Identificación del Trámite

☐ Error material

☒ Modificación a una Solicitud en trámite

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Registro de Diseño Industrial

☐ Esquema de Trazado de Circuitos Integrados

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐

Persona Jurídica ☒

INNOPHARMAX INC

Nombre o denominación / Nombre o razón social completa  
Nombre representante legal

Tipo de empresa      Micro ☐      Pequeña ☐      Mediana ☐      Otra ☐

Documento de identificación: ☐ C.C.      ☐ C.E.      ☐ NIT      ☐ Otro      Número \_\_\_\_\_

|                                   |                                                                          |                   |
|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Nacionalidad/País de constitución | Dirección y domicilio del titular                                        | Ciudad            |
| China                             | 9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihs District Taipei, Taiwan 11492, |                   |
| Dirección electrónica             | No. Fax                                                                  | Número telefónico |

☐ Autorizo expresamente a la Superintendencia de Industria y Comercio para que todas las comunicaciones sean enviadas a través de la dirección de correo electrónico

3. Datos del apoderado:

SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

C.C. 22.468.787

147463 CSJ

Apellidos y Nombre

Documento de identificación

Tarjeta profesional

|                                                                                          |         |                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------|---------|-------------------|
| Dirección y domicilio                                                                    |         | Ciudad            |
| Carrera 11 No. 86-53, Piso 6, Bogotá D.C., Colombia                                      |         | Bogotá D.C.       |
| Dirección electrónica                                                                    | No. Fax | Número telefónico |
| <a href="mailto:notificaciones@clarkemodet.com.co">notificaciones@clarkemodet.com.co</a> | 6350824 | 6181088           |

En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sírvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099783

Bogotá D.C., Octubre 03 de 2013 - 16:51:22

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR PAGO       |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|---------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 560783226 | 02/10/2013 | 71.325.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

| CANT. | RENTISTICO  | CONCEPTO                                                           | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO |
|-------|-------------|--------------------------------------------------------------------|----------------|--------------|
| 1     | 50005-01-03 | CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICACIONES CAMBIO SOLICITANTE POR CESION | 125.000.00     | 125.000.00   |
|       |             |                                                                    |                | \$125.000.00 |

SON: \*\*CIENTO VEINTICINCO MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable: \_\_\_\_\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

4  
12

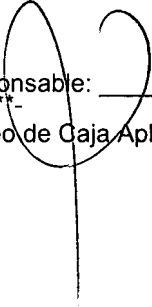
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
NIT : 800.176.089-2  
- / -

|                                                                                                                                      |                       |                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|------------------------------------------|
| <br><b>Industria y Comercio</b><br>SUPERINTENDENCIA | <b>RECIBO DE CAJA</b> | <b>No. 13 - 0057609</b>                  |
|                                                                                                                                      |                       | Bogotá D.C., Junio 13 de 2013 - 10:03:21 |

|                            |           |        |            |            |               |
|----------------------------|-----------|--------|------------|------------|---------------|
| RECIBIDO DE : CLARKE MODET |           |        |            |            | NI 83.008.643 |
| *** Soporte del Pago ***   |           |        |            |            |               |
| TIPO PAGO                  | BANCO     | CUENTA | No. PAGO   | FECHA PAGO | VR. PAGO      |
| RECIBO DE CA               | 999999999 | 46190  | 09/05/2012 |            | 315.000.00    |

|                           |                                                     |                                                      |              |                    |
|---------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------|--------------------|
| *** Conceptos Pagados *** |                                                     |                                                      |              |                    |
| CANT.                     | RENTISTICO                                          | CONCEPTO                                             | Vr.UNDITARIO | Vr.CONCEPTO        |
| 1                         | 50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL | 54 INFORMACION DETALLADA DE UN TRAMITE /ANTECEDENTES | 30.000.00    | 30.000.00          |
|                           |                                                     |                                                      |              | <u>\$30.000.00</u> |
|                           |                                                     |                                                      | =====        |                    |

SON: \*\*TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\*

Responsable:   
\_\*\*\*\*\*\_  
Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

12  
13

## TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DEL  
FARMACO HIDROFÍLICO GEMCITABINA Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE  
ÉSTA.

## CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención se refiere a una composición farmacéutica oral  
auto-microemulsificante de fármacos hidrofílicos y métodos para preparar los  
mismos.

## ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La administración oral es un modo conveniente y amigable para el  
usuario de administración de fármacos, bien sea en forma de un sólido o de una  
suspensión líquida que continúa dominando el área de las tecnologías de entrega  
de fármacos. Aún cuando muchos tipos de fármacos se pueden suministrar  
oralmente con eficacia aceptable, permanecen algunos problemas para algunas  
clases de fármacos, especialmente aquellos que se conocen por tener buena  
solubilidad, pero se metabolizan de manera extensiva en el hígado, se bombean  
fácilmente por el epitelio intestinal (permeabilidad pobre) o irritan la mucosa  
gástrica, tales como los fármacos Clase III del  
Biopharmaceutics Classification System (BCS) proporcionados por la U.S. Food y  
Drug Administration. Por lo tanto para estos fármacos, la administración por  
inyección se convierte en la mejor opción para alcanzar una absorción y  
biodisponibilidad aceptables del fármaco, lo cual sin embargo conduce a riesgos y  
gastos mayores y además son dolorosas para los pacientes.

14  
12

[0003] Una técnica llamada "sistema de entrega de fármacos auto-emulsificante/microemulsificante (SEDDS/SMEDDS)" se ha desarrollado en el arte la cual proporciona un buen vehículo para mejorar la bio-disponibilidad de medicamentos hidrofóbicos y hacer posible su entrega oral. Normalmente los SEDDS/SMEDDS están compuestos de un aceite, un surfactante, un co-surfactante o solubilizante, y un fármaco hidrofóbico. El principio subyacente de dicho sistema es que cuando los SEDDS/SMEDDS se ponen en contacto con agua se forma espontáneamente una micro-emulsión aceite en agua por agitación mecánica suave. En consecuencia se puede formular un fármaco de tal manera que se disuelva en una formulación de base líquida que no contiene una fase acuosa. Luego esta se puede llenar en cápsulas suaves/duras para formulaciones orales sólidas. Después que se administra por vía oral y que se pone en contacto con los fluidos gastrointestinales, dicha formulación es capaz de auto-emulsificarse en micro-emulsiones inmediatamente para facilitar la dispersión, disolución, estabilidad y absorción del fármaco, mejorando así la bio-disponibilidad de dicho fármaco. Sin embargo, para fármacos hidrofílicos, hay limitaciones para hacerlos adecuados en los SEDDS/SMEDDS. Otras estrategias conocidas, e.g., liposomas, micro-partículas o pro-fármacos se han reportado para mejorar la bio-disponibilidad de los fármacos hidrofílicos como se describe en por ejemplo, las patentes U.S. Nos. 7,220,428, 7,053,076, 7,217,735, y 7,309,696, y las Publicaciones PCT Nos. WO2004/017944 y WO2007/089043.

[0004] Por lo tanto, hay aún una necesidad de desarrollar una forma de dosificación oral de fármacos hidrofílicos, especialmente una composición farmacéutica oral autoemulsificante con buena biodisponibilidad y estabilidad.

## BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

**[0005]** En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral auto-microemulsificante que comprende:

5

(a) Una cantidad efectiva terapéuticamente de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente;

10

(b) Uno o más solventes que pueden disolver el fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente para formar una solución fármaco-solvente;

15

(c) Un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes, dicho sistema surfactante presenta un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el rango de cerca de 8 a cerca de 17; y

(d) Uno o más vehículos hidrofílicos que son compatibles con dicha solución fármaco-solvente y dicho sistema surfactante;

20

En donde la composición farmacéutica está en forma de una formulación auto-microemulsificante para administración oral.

25

**[0006]** En otro aspecto la invención proporciona un método de preparación de la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante según se estableció antes, que comprende mezclar juntos el fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente, el uno o más solventes, el uno o más vehículos hidrofílicos y el sistema surfactante para formar la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante.

16  
15

**[0007]** Las varias implementaciones de la presente invención se describen en detalle más adelante. Otras características de la presente invención se presentarán claramente mediante la siguiente descripción detallada a cerca de las diferentes implementaciones y reivindicaciones.

5

**[0008]** Se cree que una persona de ordinario conocedora del arte donde la presente invención pertenece, puede utilizar la presente invención para ampliar su alcance con base en la descripción hecha en éste documento sin necesidad de más ilustración. Por lo tanto, la descripción siguiente debe ser entendida como de propósitos demostrativos en lugar de limitantes en alguna manera del alcance la presente invención.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE ALGUNAS VISTAS DE LOS DIBUJOS**

15

**[0009]** Con el propósito de ilustrar la invención, se muestran en los dibujos las implementaciones preferidas actualmente. Se debe entender, sin embargo, que la invención no se limita a las implementaciones preferidas mostradas.

20 **[0010]** En los dibujos:

**[0011]** La Figura 1 muestra los perfiles de las concentraciones en plasma de gemcitabina después de administración intravenosa y oral.

25

**[0012]** La Figura 2 muestra los perfiles de la concentración en plasma de la 2',2'-difluorodeoxiuridina (dFdU) después de la administración intravenosa y oral.

17  
10

## DESCRIPCIPÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

**[0013]** A menos que se defina otra cosa en éste documento, los términos científicos y técnicos usados en relación con la presente invención tendrán los significados que se entienden comúnmente por aquellos de ordinario versados en el arte. Como se usa aquí, los siguientes términos tienen los significados atribuidos a ellos a menos que se especifique otra cosa.

**[0014]** A menos que se requiera otra cosa por el contexto los términos en singular incluirán el plural y los términos en plural incluirán el singular. Los artículos "un" y "una(o)" como aquí se utilizan se refieren a uno o más de uno (i.e. por lo menos uno) del objeto gramatical del artículo. A manera de ejemplo, "un elemento" significa un elemento o más de un elemento.

**[0015]** La presente invención proporciona una composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de un fármaco hidrofílico la cual, en adición al fármaco hidrofílico tiene uno o más solventes para disolver el fármaco hidrofílico para formar una solución fármaco-solvente, y un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes que tienen un valor HLB en el rango de cerca de 8 a cerca de 17, comprende uno o más vehículos hidrofílicos que son compatibles con dicha solución fármaco-solvente y dicho sistema surfactante. La composición farmacéutica oral auto-emulsificante de acuerdo con la invención muestrea excelente biodisponibilidad del fármaco a través de la administración oral la cual es comparable a aquella del fármaco administrado por inyección intravenosa.

**[0016]** En consecuencia, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral auto-microemulsificante que comprende:

(a) Una cantidad efectiva terapéuticamente de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente;

(b) Uno o más solventes que pueden disolver el fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente para formar una solución fármaco-solvente;

(c) Un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes, dicho sistema surfactante presenta un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el rango de cerca de 8 a cerca de 17; y

(d) Uno o más vehículos hidrofílicos que son compatibles con dicha solución fármaco-solvente y dicho sistema surfactante;

En donde la composición farmacéutica está en forma de una formulación auto-microemulsificante para administración oral.

**[0017]** Como se usa en este documento, el término "composición farmacéutica oral auto-microemulsificante" es para describir una formulación la cual cuando se pone en contacto con un medio acuoso (tal como mezclados con agua) produce una emulsión fina aceite-agua. Particularmente la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención, cuando se pone en contacto con un medio acuoso, forma una emulsión, con un tamaño promedio de partícula de menos de 800 nm, más particularmente menos de 400 nm, aún mas particularmente menos de 200 nm y los más particularmente menos de 100 nm. En una implementación, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la emulsión, cuando se

19  
18

pone en contacto con un medio acuoso, forma una emulsión con un tamaño medio de partícula de cerca de 10nm.

**[0018]** Como aquí se usa, en término “cantidad efectiva terapéuticamente”

5 significa una dosis del fármaco usado que es efectiva para ejercer un efecto terapéutico, particularmente una dosis del fármaco que, después de la absorción en el cuerpo a través de las paredes del tracto gastrointestinal (GI), produce una concentración del fármaco en la sangre efectiva para ejercer un efecto terapéutico sobre un órgano blanco. Las personas versadas en el arte entenderán que las  
10 cantidades del fármaco presentes en la composición varían con la situación particular, que incluyen pero no se limitan a, las especies y formas de dosificación del fármaco y al tamaño, edad y condición del sujeto.

**[0019]** De acuerdo con la invención, el término “sal aceptable

15 farmacéuticamente” como se usa aquí incluye pero no se limita a, sales de adición ácida que retienen sustancialmente la efectividad y propiedades biológicas de la base libre. Tales sales de adición ácida se pueden hacer con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y los similares, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido  
20 propiónico, ácido pirúbico, ácido maléico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluensulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y los similares.

25

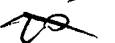
**[0020]** De acuerdo con la invención, el término “fármaco hidrofílico” como aquí se usa se refiere a un fármaco que es el opuesto a un fármaco lipofílico y que tiene cierto grado de solubilidad en medio acuoso. Particularmente, el fármaco

1620

hidrofílico usado en la invención tiene alta solubilidad según se define en BCS (i.e. la dosis más alta es soluble en 250 ml o menos de agua en un rango de pH de 1 a 7.5). Ejemplos de fármacos hidrofílicos incluyen pero no se limitan a albuterol, bendamustina, captopril, carboplatin, ciprofloxacina, gemcitabina, ibandronato, lamivudina, metformina, niacina, oxicodón, ranitidina y sumatriptán. En algunas implementaciones de la invención, el fármaco hidrofílico es bendamustina o gemcitabina. En cierta implementación de la invención el fármaco hidrofílico está presente en una cantidad en el rango de cerca de 0.2% a cerca de 15% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

10

**[0021]** De acuerdo con la invención, el uno o más solventes como se usan aquí pueden disolver un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente para formar una solución fármaco-solvente. Particularmente, cada uno del uno o más solventes como se usa aquí es capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en menos de 100 partes del solvente. Mas particularmente el uno o más solventes como se usa aquí se pueden seleccionar del grupo que consiste de (a) un primer solvente capaz de disolver cerca de una parte del fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en menos de cerca de una parte del primer solvente (muy soluble); (b) un segundo solvente capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 1 a cerca de 10 partes del segundo solvente (libre soluble); (c) un tercer solvente capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 10 a cerca de 30 partes del tercer solvente (soluble); (d) un cuarto solvente capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 30 partes a cerca de 100 partes del cuarto solvente (débilmente soluble); y (e) cualquier combinación de éstos. Generalmente, la cantidad aproximada del

2/  


solvente en volumen es para una parte de peso soluble. Por ejemplo, un primer solvente es capaz de disolver cerca de 1 g de un fármaco hidrofílico dado en menos de 1 ml del solvente. Los ejemplos del solvente(s) usados aquí incluyen pero no se limitan a agua, etanol, polietileno glicol (PEG), isopropanol (IPA), 1,2-propanodiol (propileno glicol), glicerol, y ácido acético. Cualquiera de los solventes se puede usar solo o en combinación. En una implementación la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención contiene agua como solvente. En una implementación de la invención, el uno o más solventes están presentes en una cantidad en el rango de cerca de 2.5% a cerca de 60% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

**[0022]** De acuerdo con la presente invención, el sistema surfactante comprende uno o más surfactantes y tiene un valor HLB en el rango de cerca de 8 a cerca de 17. Un valor HLB se conoce en el arte por la categoría de surfactantes de acuerdo con el balance entre las partes hidrofílica y lipofílica del agente surfactante; el valor HLB mas alto del agente surfactante más hidrofílico; y el valor HLB más bajo, del agente surfactante menos hidrofílico. Un único surfactante que tienen un valor HLB en el rango de cerca de 8 a cerca de 17 se puede usar en la presente invención. Alternativamente se puede usar, una combinación de un surfactante HLB alto y un surfactante HLB bajo, tales surfactantes mezclados están presentes en una relación tal que la mezcla de los surfactantes mantiene un valor final HLB en el rango de cerca de 8 a cerca de 17. El (los) surfactante(s) a ser usados aquí pueden ser surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos o surfactantes no iónicos. Ejemplos de los surfactantes incluyen pero no se limitan a polisorbato, poloxameros, oleoilpolioxilglicéridos (tales como Labrafil M1944CS), linoleoilpolioxilglicéridos (tales como Labrafil M2125CS), caprilcaproilpolioxilglicéridos (tales como Labrasol), derivados polioxietileno del aceite de ricino (tales como aceite de ricino hidrogenado PEG 40, Cremofor EL o

Cremofor RH), alquiléterespolioxietileno (tales como Brij), ésteres de ácidos  
 grados y sorvitan (tales como Spans), monooleato de glicerilo (tal como  
 PECEOL®), monolinoleato de glicerilo(tal como Maisine® 35-1), triglicéridos de  
 cadena media (MCT), oleato de poliglicerilo(tal como Plurol® Oleique CC497),  
 5 lauroilpolioxiglicerido(tal como Gelucire® 44/14), estearoilpolioxigliceridos (tal  
 como Gelucire® 50/13), propileno glicol dicaprilcaprato (tal como Labrafac® PG),  
 propilenoglicollaurato (tal como Lauroglycol® FCC), propileno glicol monolaurato  
 (tal como Lauroglycol® 90), propileno glicol caprilato (tal como Capryol PGMC) y  
 propileno glicol monocaprilato (tal como Capryol 90). Cualquiera de los  
 10 surfactantes se puede utilizar solo o en combinación. Se usa más preferiblemente,  
 un surfactante único o una combinación de surfactantes, que tiene un valor HLB  
 de cerca de 9 a cerca de 13, aún mas preferiblemente de cerca de 10 a cerca de  
 12. En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-emulsificante de  
 la invención contiene como el sistema de surfactantes polisorbato y  
 15 oleoilpolioxigliceridos. En cierta implementación de la invención, el sistema de  
 surfactantes está presente en una cantidad en el rango de cerca de 20.0% a cerca  
 de 75% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

**[0023]** De acuerdo con la invención, el uno o más vehículos hidrofílicos como  
 20 se usan aquí son compatibles con la solución fármaco-solvente mencionada antes,  
 compuesta del fármaco hidrofílico y el(los) solvente(s), y dicho sistema  
 surfactante. Como se usa en este documento, el término "compatible" significa que  
 el uno o más vehículos hidrofílicos se pueden mezclar o dispersar con la solución  
 fármaco solvente mencionada antes y el sistema surfactante para formar una  
 25 solución homogénea estable. Particularmente, cada uno o más de los vehículos  
 hidrofílicos como aquí se usan son capaces de disolver cerca de una parte de un  
 fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 10 a  
 cerca de 10.000 partes del vehículo hidrofílico. Mas particularmente el uno o más

vehículos hidrofílicos como aquí se usan se pueden seleccionar del grupo que consiste de (a) un primer vehículo hidrofílico capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 10 a cerca de 30 partes del primer vehículo hidrofílico (soluble); (b) un segundo

5 vehículo hidrofílico capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 30 a cerca de 100 partes del segundo vehículo hidrofílico (escasamente soluble); (c) un tercer vehículo hidrofílico capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 100 a cerca de 1000 partes del tercer

10 vehículo hidrofílico (débilmente soluble); (d) un cuarto vehículo hidrofílico capaz de disolver cerca de una parte de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente en cerca de 1000 a cerca de 10000 partes del cuarto vehículo hidrofílico (muy débilmente soluble); y (e) cualquier combinación de éstos. Los ejemplo de el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) como aquí se usan incluyen pero no se

15 limitan a polisorbato, etanol, polietileno glicol (PEG) tal como PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG1000, PEG2000, PEG3000, PEG4000, PEG6000, o PEG8000, glicerol, 1,2-propanodiol (propileno glicol), propileno carbonato (PC), y dietileno glicol monoetiléter (tal como Transcutol® HP). Cualquiera dellos vehículos hidrofílicos se puede usar solo o en combinación. En cierta

20 implementación de la invención el uno o más vehículos hidrofílicos están presentes en una cantidad en el rango de cerca de 2% a cerca de 60% (p/p) con base en el pesos de la composición farmacéutica.

**[0024]** Además, en algunos casos , puede ser particularmente ventajoso el uso

25 de ciertas combinaciones del(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s), por ejemplo (i) un primer solvente en combinación con un segundo, tercero o cuarto vehículo hidrofílico, (ii) un segundo solvente en combinación con un segundo o tercero vehículos hidrofílicos, (iii) un tercer solvente en combinación con un

segundo o tercer vehículos hidrofílicos, o (iv) un cuarto solvente en combinación con un primero, segundo o tercer vehículo hidrofílico. En adición, el(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) particularmente están presentes juntos en una cantidad en el rango de cerca de 25% a cerca de 65% (p/p), mas particularmente cerca de 40% a cerca de 60% (p/p), y aún más particularmente cerca de 50% (p/p), con base en el peso de la composición farmacéutica de la invención. Específicamente el(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) están presentes en una relación de cerca de 1: 0.1 a cerca de 1: 9 en peso de la composición farmacéutica de la invención. Más específicamente, si la composición farmacéutica de la invención está en la forma de solución oral, el(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) están presentes en la relación de cerca de 1: 0.1 a cerca de 1: 2 en peso en la composición farmacéutica de la invención; y si la composición farmacéutica de la invención esta en forma de cápsula, el(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) están presentes en la relación de cerca de 1: 1 a cerca de 1: 9 en peso en la composición farmacéutica de la invención. De otro lado, el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) y el sistema surfactante están presentes juntos particularmente en una cantidad en el rango de cerca de 50% a cerca de 95% (p/p), más particularmente de cerca de 65% a cerca de 85% (p/p), y aún más particularmente de cerca de 75% (p/p), con base en el peso de la composición farmacéutica de la invención. Específicamente, el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) y el sistema surfactante están presente en la relación de cerca de 1: 0.3 a cerca de 1: 32.5, más específicamente de cerca de 1:1 a cerca de 1:20, y aún más específicamente de cerca de 1: 1.5 en peso de la composición farmacéutica de la invención.

**[0025]** En una implementación, el(los) solvente(s), el(los) vehículo(s) hidrofílico(s) y el sistema surfactante están presentes en la relación de cerca de 2: 3: 4.5 en pesos de la composición farmacéutica de la invención.

25  
25

**[0026]** En adición, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención puede incluir opcionalmente otros componentes tales como un antioxidante e.g., D- $\alpha$ -tocoferil polietileno glicol 1000 succinato (TPGS).

5

**[0027]** En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, Glicerol, PEG, polisorbato, y oleoilpolioxigliceridos. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de cerca de  
10 2.00% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de cerca de 20.00% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el glicerol y el PEG están presentes juntos en una cantidad de cerca de 32.30% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; y el polisorbato, y el oleoilpolioxigliceridos están presentes juntos en  
15 una cantidad de cerca de 45.70% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

**[0028]** En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable  
20 farmacéuticamente, agua, propileno glicol, PEG, polisorbato, y oleoilpolioxigliceridos. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de cerca 2.00% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de cerca de 20.00% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el propileno glicol y el PEG están  
25 presentes juntos en una cantidad de cerca de 32.30% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; y el polisorbato, y los oleoilpolioxigliceridos están presentes juntos en una cantidad de cerca de 45.70% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.



**[0029]** En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-emulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, glicerol, PEG, polisorbato, oleoilpolioxigliceridos, y TPGS. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de cerca de 1.98% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de cerca de 19.8% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el glicerol y el PEG están presentes juntos en una cantidad de cerca de 31.98% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; el polisorbato y los oleoilpolioxigliceridos están presentes juntos en una cantidad de cerca de 45.25% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica; y el TPGS está presente en una cantidad de cerca de 0.99% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

**[0030]** En adición, la composición farmacéutica auto-micro-emulsificante de la invención opcionalmente se ajusta para que tenga un pH por encima de la constante de disociación (pKa) del fármaco hidrofílico contenido en ella para aumentar la estabilidad durante el almacenamiento. En una implementación, la composición farmacéutica auto-micro-emulsificante de la invención que contiene gemcitabina se ajusta para que tenga un pH por encima de 4.0, e.g., a pH 4-5, 5-6, 6-7, o 7-8.

**[0031]** La composición farmacéutica auto-micro-emulsificante de acuerdo con la invención muestra excelente biodisponibilidad del fármaco por administración oral la cual es comparable con aquella del fármaco administrado por inyección intravenosa. En un ejemplo específico, la composición farmacéutica auto-emulsificante de acuerdo con la invención muestra una biodisponibilidad relativa

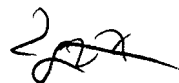
26  
27

de cerca de 89% por administración oral cuando se compara con la formulación convencional administrada por inyección (ver ejemplo 4 más adelante).

**[0032]** Además, la composición farmacéutica auto-micro-emulsificante de acuerdo con la invención también muestra buena estabilidad durante el almacenamiento, lo cual significa particularmente que no hay separación sustancial de fases, precipitación de material, cambio de textura, o degradación de un ingrediente activo contenido en ella durante cierto periodo de almacenamiento. El término “degradación no sustancial de un ingrediente activo contenido en ella” significa que la cantidad perdida del ingrediente activo en la composición farmacéutica de la invención después que se almacena por un cierto periodo de tiempo es menor del 20%, preferiblemente menor del 10%, y más preferiblemente menor de cerca de 5% de la cantidad original del ingrediente activo en la composición farmacéutica.

**[0033]** Las composiciones farmacéuticas de esta invención se pueden administrar oralmente en cualquier forma de dosificación aceptable por vía oral incluyendo, pero no limitado a capsulas, tabletas, polvos o gránulos recubiertos, los cuales pueden contener los excipientes farmacéuticos conocidos en el arte tales como ligantes, rellenos, ligantes/rellenos, adsorbentes, agentes humectantes, desintegrantes, lubricantes y los similares según se necesite.

**[0034]** En ciertas implementaciones de la invención, la composición farmacéutica se encapsula en una cápsula sellada blanda o dura. La cápsula típicamente es de una clase que se disuelve en una región particular del tracto GI liberando su contenido allí. Un ejemplo de tal cápsula es una cápsula de gelatina dura oblanda con recubrimiento entérico. El recubrimiento entérico, como se



conoce *per se*, es recubrir con una sustancia o combinación de sustancias que resisten la disolución en el fluido gástrico pero se desintegra en el intestino.

[0035] La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar mezclando el fármaco hidrofílico con el uno o más solventes, el uno o más vehículos hidrofílicos y el sistema surfactante utilizando cualquier método estándar usado comúnmente en el arte a la vista de la presente divulgación, en los ejemplos más adelante.

[0036] La presente invención se describirá ahora más específicamente con referencia a las siguientes implementaciones, las cuales se suministran de manera demostrativa sin que sean limitantes.

[0037] **Ejemplo 1: Preparación de composiciones farmacéuticas auto-emulsificantes de la invención.**

[0038] **1. Formulación I**

[0039] La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (1,000 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agitó hasta disolver completamente para formar la solución A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672mg) se mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación I, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte.

[0040] La Tabla 1 muestra la composición de la Formulaci3n I.

Tabla 1

|                     | Componente        | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|-------------------|-----------|----------------|
| Formulaci3n I       | gemcitabinaHCl    | 100       | 2.00           |
| pH 1-2              | Agua              | 1,000     | 20.00          |
| HLB de surfactantes | glicerol          | 105       | 2.10           |
| (11.76)             | PEG 400           | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80          | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944 CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total             | 5,000     | 100.00         |

5 [0041] 2. Formulaci3n II

[0042] Primero, la gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agreg3 al agua destilada (1,000 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agit3 hasta disolver completamente para formar la soluci3n A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672mg) se mezclaron homog3neamente en otro contenedor para formar la soluci3n B. Luego la soluci3n A se verti3 en la soluci3n B, y se agit3 hasta que se obtuvo una soluci3n clara para formar la Formulaci3n II, la cual adem3s se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un m3todo bien conocido en el arte.

296

[0043]        **La Tabla 2 muestra la composición de la Formulación II.**

Tabla 2

|                     | Componente        | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|-------------------|-----------|----------------|
| Formulación II      | gemcitabinaHCl    | 100       | 2.00           |
| pH 1-2              | agua              | 1,000     | 20.00          |
| HLB de surfactantes | propileno glicol  | 105       | 2.10           |
| (11.76)             | PEG 400           | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80          | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944 CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total             | 5,000     | 100.00         |

5

[0044]        **3. Formulación III**

[0045]        La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (1,000 mg), glicerol (105 mg), PEG 400 (1,510 mg) y TPGS (50 mg) se agitó hasta  
10    disolver completamente para formar la solución A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672mg) se mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación III, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido  
15    en el arte. La Tabla 3 muestra la composición de la Formulación III.

Tabla 3

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulación III     | gemcitabinaHCl   | 100       | 1.98           |
| pH 1-2              | agua             | 1,000     | 19.80          |
| HLB de surfactantes | glicerol         | 105       | 2.08           |
| (11.76)             | PEG 400          | 1,510     | 29.90          |
|                     | TPGS             | 50        | 0.99           |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 31.94          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.31          |
|                     | Total            | 5,050     | 100.00         |

**[0046]      4. Formulación IV**

5

**[0047]**      La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (901.3 mg), solución de NaOH 4.0N (98.78 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agitó hasta disolver completamente para formar la solución A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672mg) se mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación IV, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte. La Tabla 4 muestra la composición de la Formulación IV.

15

4534

Tabla 4

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulación IV      | gemcitabinaHCl   | 100       | 2.00           |
| pH 5-6              | agua             | 901.3     | 18.03          |
| HLB de surfactantes | 4.0 N NaOH       | 98.7      | 1.97           |
| (11.76)             | glicerol         | 105       | 2.10           |
|                     | PEG 400          | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total            | 5,000     | 100.00         |

**[0048]      5. Formulación V**

5

**[0049]**      La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (901.3 mg), solución de NaOH 4.0N (98.78 mg), propileno glicol (105mg), PEG 400 (1,510 mg), TPGS (50 mg) y se agitó hasta disolver completamente para formar la solución A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672 mg) se

10    mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación V, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte. La Tabla 5 muestra la composición de la Formulación V.

15

52

Tabla 5

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulación V       | gemcitabinaHCl   | 100       | 1.98           |
| pH 5-6              | agua             | 901.3     | 17.85          |
| HLB de surfactantes | 4.0 N NaOH       | 98.7      | 1.95           |
| (11.76)             | Propileno Glicol | 105       | 2.08           |
|                     | PEG 400          | 1,510     | 29.90          |
|                     | TPGS             | 50        | 0.99           |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 31.94          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.31          |
|                     | Total            | 5050      | 100            |

5    **[0050]        6. Formulación VI**

**[0051]**        La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (913.28 mg), solución de NaOH 4.0N (86.72 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agitó hasta disolver completamente para formar la solución A. El

10    Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672 mg) se mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación VI, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte. La Tabla 6 muestra la composición

15    de la Formulación VI.

U32

Tabla 6

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulación VI      | gemcitabinaHCl   | 100       | 2.00           |
| pH 4-5              | Agua             | 913.28    | 18.26          |
| HLB de surfactantes | 4.0 N NaOH       | 86.72     | 1.74           |
| (11.76)             | glicerol         | 105       | 2.10           |
|                     | PEG 400          | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total            | 5000      | 100            |

[0052]      7. Formulación VII

- 5      [0053]      La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (720.21 mg), solución de NaOH 4.0N (279.79 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agitó hasta disolver completamente para formar la solución A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672 mg) se mezclaron homogéneamente en otro contenedor para formar la solución B. Luego la solución
- 10      A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación VII, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte.

2/5/24

[0054] La Tabla 7 muestra la composición de la Formulaci3n VII.

5

Tabla 7

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulaci3n VII     | gemcitabinaHCl   | 100       | 2.00           |
| pH 6-7              | agua             | 720.21    | 14.40          |
| HLB de surfactantes | 4.0 N NaOH       | 279.79    | 5.60           |
| (11.76)             | glicerol         | 105       | 2.10           |
|                     | PEG 400          | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total            | 5000      | 100            |

[0055]8. Formulaci3n VIII

[0056] La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agreg3 al agua destilada (715 mg), soluci3n de NaOH 4.0N (285 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1,510 mg) y se agiti3 hasta disolver completamente para formar la soluci3n A. El Tween 80 (1,613 mg) y el labrafil M1944CS (672 mg) se mezclaron homog3neamente en otro contenedor para formar la soluci3n B. Luego la soluci3n A se verti3 en la soluci3n B, y se agiti3 hasta que se obtuvo una soluci3n clara para formar la Formulaci3n VIII, la cual adem3s se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un m3todo bien conocido en el arte.

10

15

35  
26

[0057] La Tabla 8 muestra la composición de la Formulación VIII.

Tabla8

|                     | componente       | Peso (mg) | Porcentaje (%) |
|---------------------|------------------|-----------|----------------|
| Formulación VIII    | GemcitabinaHCl   | 100       | 2.00           |
| pH 7-8              | agua             | 715       | 14.30          |
| HLB de surfactantes | 4.0 N NaOH       | 285       | 5.70           |
| (11.76)             | glicerol         | 105       | 2.10           |
|                     | PEG 400          | 1,510     | 30.20          |
|                     | Tween 80         | 1,613     | 32.30          |
|                     | Labrafil M1944CS | 672       | 13.40          |
|                     | Total            | 5000      | 100.00         |

5 [0058] Ejemplo 2: Medida del tamaño de partícula de las composiciones farmacéuticas a auto-emulsificantes de la invención.

[0059] Se midió el tamaño de partícula de las gotas de la microemulsión de las Formulaciones I a VIII. Brevemente, se vertieron 250 ml de agua destilada en el mini recipiente de disolución y se calentó a 37°C. Una vez la temperatura alcanzó los 37°C, se agregó al vaso, 0.25 ml de la formulación a ser ensayada. La mezcla se agitó mediante paletas a 100 rpm por 10 minutos. Después de los 10 minutos, se transfirió cerca de 1 ml de mezcla a una cubeta de muestra, luego se midió el tamaño de partícula de las gotas de la micro-emulsión por Zetasizer (Zetasizer Nano-ZS,, Malvern Inst., UK) siguiendo las instrucciones dadas en el manual suministrado por el fabricante. La Tabla 9 muestra los tamaños de

36  
17

partícula de las micro-emulsiones formadas por las composiciones farmacéuticas de la presente invención según se midieron.

Tabla9

| Tamaños de partícula de los gotas (Z-promedio: d. nm) |       |
|-------------------------------------------------------|-------|
| Formulación I                                         | 10.13 |
| Formulación II                                        | 9.57  |
| Formulación III                                       | 12.65 |
| Formulación IV                                        | 13.35 |
| Formulación V                                         | 16.15 |
| Formulación VI                                        | 64.58 |
| Formulación VII                                       | 89.45 |
| Formulación VIII                                      | 83.18 |

[0060] Ejemplo 3: Preparación de una formulación comparativa para inyección.

[0061] La gemcitabina clorhidrato (53 mg) se agregó a una solución salina normal (4,947 mg), y se agitó hasta disolver completamente para formar una formulación comparativa (5000 mg). La Tabla 10 muestra la composición de la formulación comparativa.

4/3/2  
7

Tabla10

|                         | componente     | peso (mg) | Porcentaje (%) |
|-------------------------|----------------|-----------|----------------|
| Formulación Comparativa | gemcitabinaHCl | 53        | 1.06%          |
| (polvo, forma de        | agua           | 4947      | 98.94%         |
| dosificación para       | Total          | 5,000     | 100.00%        |
| inyección intravenosa   |                |           |                |

5    **[0062]        Ejemplo 4: Bioensayo**

**[0063]**        La formulación I (1 mg/kg) como se preparó en el ejemplo I se administró a un perro beagle mediante un tubo de alimentación; y la formulación comparativa (1 mg/kg) como se preparó en el Ejemplo 3 se administró a otro perro beagle por inyección intravenosa. La sangre de los perros se recogió a los 5, 10, 15, 30, y 45 minutos, y 1, 2, 4, 8, y 12 horas después de la administración, respectivamente. La sangre recogida se agregó a un tubo con un terminador de reacción y un anticoagulante, y posteriormente la mezcla se centrifugó para obtener el plasma. La gemcitabina y su principal metabolito se analizaron por LC/MS/MS (cromatográfica líquida/espectrometría de masas). Las Figuras 1 y 2 y las Tablas 11 y 12 muestran los resultados del bioensayo.

38  
✓

Tabla 11: Análisis por el modelo de no-compartimiento de los parámetros farmacocinéticos de la gemcitabina en plasma

| Ruta                        | Inyección i.v. | Administración oral |
|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Formulaciones               | Formulación    | Formulación I       |
| (1 mg/kg)                   | Comparativa    |                     |
| AUC <sub>0-t</sub> (mg*h/L) | 3.57           | 2.62                |
| AUC <sub>0-∞</sub> (mg*h/L) | 3.60           | 3.22                |
| C <sub>max</sub> (mg/L)     | 1.92           | 1.62                |
| T <sub>max</sub> (h)        | 0.08           | 0.17                |
| T <sub>1/2</sub> (h)        | 1.79           | 1.71                |

Tabla 12: Análisis por el modelo de no-compartimiento de los parámetros farmacocinéticos del dFdU en plasma

| Ruta                        | Inyección i.v. | Administración oral |
|-----------------------------|----------------|---------------------|
| Formulaciones               | Formulación    | Formulación I       |
| (1 mg/kg)                   | Comparativa    |                     |
| AUC <sub>0-t</sub> (mg*h/L) | 7.26           | 9.43                |
| AUC <sub>0-∞</sub> (mg*h/L) | 12.81          | 17.08               |
| C <sub>max</sub> (mg/L)     | 0.82           | 1.01                |
| T <sub>max</sub> (h)        | 4.00           | 4.00                |
| T <sub>1/2</sub> (h)        | 8.77           | 9.44                |

[0064] Los resultados muestran que la gemcitabina puede ser bien absorbida por los animales mediante administración oral de la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención. La biodisponibilidad relativa de la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención es de cerca de 89% (3.22/3.60) según se compara con la formulación comparativa por inyección i.v. También el perfil del plasma de dFdU de la composición farmacéutica

240 75

auto-microemulsificante de la invención es similar a aquel de la formulación comparativa, lo que sugiere menos efectos metabólicos del primer paso comparados con aquellos de otras formulaciones orales de gemcitabina del arte previo. La presente invención por primera vez proporciona una composición farmacéutica auto-microemulsificante de gemcitabina con biodisponibilidad comparable a aquellas de formulaciones convencionales para administración por inyección *i.v.* como se usa en el arte.

#### [0065] Ejemplo 4: Método de prueba de estabilidad

[0066] Las formulaciones I a VIII del Ejemplo I se sometieron a una prueba de estabilidad la cual se puede hacer con base en un método convencional conocido en el arte. Brevemente, cerca de 2 g de la formulación se agregan en un vial (4 ml) el cual luego se llenó con Nitrógeno y se selló con una tapa de pulpa de teflón y aluminio. Los viales sellados luego se pusieron en una cámara de temperatura y humedad constantes (25°C 60% RH o 40°C75%RH) por lo menos 30 días. En cada punto de tiempo, algunos de los viales se sacaron y las muestras se vertieron en un matraz aforado (100 ml). Las muestras residuales se eluyeron con agua destilada y también se recogieron en el matraz. El matraz finalmente se completó a volumen con agua hasta 100 ml. Luego se hizo el análisis por HPLC para determinar la cantidad (w) de gemcitabina en las muestras recogidas en el matraz. La tasa de degradación (%) de gemcitabina se calculó como sigue:

$$1 - \frac{\text{Cantidad de fármaco hidrofílico en el día 7, 14, 21 o 30}}{\text{Cantidad del fármaco hidrofílico en el día 0}} \times 100\%$$

27  
41

[0067] La Tabla 13 muestra los resultados de la tasa de degradación de las Formulaciones I a VIII de la invención.

|        |           | Formulaciones           |          |          |          |          |          |          |          |
|--------|-----------|-------------------------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
|        |           | I                       | II       | III      | IV       | V        | VI       | VII      | VIII     |
|        |           | (pH 1-2)                | (pH 1-2) | (pH 1-2) | (pH 5-6) | (pH 5-6) | (pH 4-5) | (pH 6-7) | (pH 7-8) |
| Tiempo | Condición | Tasa de degradación (%) |          |          |          |          |          |          |          |
| 7 día  | 1         | 2.80%                   | 3.73%    | 3.79%    | 4.09%    | 3.86%    | 6.12%    | 4.16%    | 4.75%    |
|        | 2         | 4.64%                   | 5.39%    | 5.67%    | 4.60%    | 3.62%    | 4.11%    | 3.73%    | 4.97%    |
| 14 día | 1         | 2.79%                   | 1.48%    | 2.29%    | 3.61%    | 4.90%    | 5.21%    | 6.92%    | 5.73%    |
|        | 2         | 6.53%                   | 7.59%    | 5.76%    | 4.02%    | 2.32%    | 4.77%    | 6.06%    | 6.24%    |
| 21 día | 1         | 5.37%                   | 6.76%    | 9.83%    | 4.35%    | 7.95%    | ND       | ND       | ND       |
|        | 2         | 14.80%                  | 10.21%   | 12.71%   | 6.25%    | 8.76%    | ND       | ND       | ND       |
| 30 día | 1         | 5.80%                   | 5.82%    | 6.31%    | 4.48%    | 4.67%    | 5.51%    | 5.17%    | 4.75%    |
|        | 2         | 13.61%                  | 12.39%   | 12.60%   | 5.19%    | 6.75%    | 5.96%    | 4.26%    | 6.56%    |

La condición 1 es 25°C y 60% de humedad relativa

La condición 2 es 40°C y 75% de humedad relativa

ND significa no determinado

[0068] De acuerdo con los resultados, las formulaciones I a VIII de la invención muestran alta estabilidad a temperatura ambiente (25°C) por lo menos 30 días (menos de 10% de tasa de degradación), y entre las formulaciones IVa VIII (pH por encima 4) muestran alta estabilidad a 40°C por lo menos 30 días (menos de 10% de tasa de degradación).

[0069] Todas las características divulgadas en esta especificación se pueden combinar en cualquier combinación. Cada característica divulgada en esta especificación se puede reemplazar por una característica alternativa que sirve los mismos propósitos, equivalentes o similares. Por lo tanto a menos que se establezca expresamente otra cosa, cada característica divulgada es solamente un ejemplo de una serie de características genéricas equivalentes o similares. A partir de la descripción anterior alguien versado en el arte puede hacer varios

42

cambios y modificaciones de la invención para adaptarla a varios usos y condiciones sin que se aparte del espíritu y alcance de ésta. Por lo tanto esta invención no se limita a las implementaciones específicas descritas en este documento, y el derecho se reserva a las implementaciones ilustradas y a todas  
5 las modificaciones que caigan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

## REIVINDICACIONES

### Reivindicaciones

- 5 1. Una composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida, que comprende:
- (a) Una cantidad efectiva terapéuticamente de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente, en donde la droga hidrofílica es gemcitabina;
- 10 (b) Uno o más solventes que pueden disolver el fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente para formar una solución fármaco-solvente, en donde el uno o más solventes son seleccionados del grupo que consiste de agua, etanol, polietilenglicol (PEG), isopropanol (IPA), 1,2-propanodiol (propilenglicol), glicerol, ácido acético, y cualesquier combinaciones de estos;
- 15 (c) Un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes, dicho sistema surfactante presenta un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el rango entre 8 a 17, en donde el uno o más tensoactivos son seleccionados del grupo que consiste de polisorbato, poloxámeros, polioxilglicéridos de oleoilo, polioxilglicéridos de linooleoilo, polioxilglicéridos de caprilocaproilo, derivados de polioxietileno aceite de ricino, polioxietilenoalquil éteres, ésteres de ácido graso de sorbitan, 20 monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena mediana (MCT), oleato de poliglicerilo, polioxilglicérido de lauroilo, polioxilglicéridos de estearoilo. Dicaprilocaprato de propilenglicol, laurato de propilenglicol, monolaurato de propilenglicol, caprilato de propilenglicol y monocaprilato de propilenglicol, y combinaciones de estos; y
- 25 (d) Uno o más vehículos hidrofílicos que son compatibles con dicha solución fármaco-solvente y dicho sistema surfactante, en donde el uno o más vehículos hidrofílicos se seleccionan del grupo que consiste de polisorbato, etanol,

43  
44

polietilenglicol(PEG), glicerol, 1,2-propanediol (propilenglicol), carbonato de propileno (PC), dietilenglicolmonoetil éter, y combinaciones de estos;

en donde la composición farmacéutica forma una solución homogénea libre de fármaco que contenga fase aceitosa como una formulación auto-  
5 microemulsificante para administración oral.

2. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de la reivindicación 1, la cual forma una emulsión con un tamaño de partícula menor a800 nmcuando dicha composición farmacéutica entre en contacto con un medio  
10 acuoso.

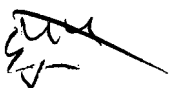
3. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de la reivindicación 1, que comprende agua como el solvente.

15 4. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de la reivindicación 1, que comprende polisorbato y oleoilpolioxigliceridoscomo surfactantes.

5. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de  
20 la reivindicación 1, la cual comprende glicerol y PEG como los vehículos hidrofílicos.

6. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de la reivindicación 1, la cual comprende propileno glicol y PEG como los vehículos  
25 hidrofílicos.

7. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificantelíquida de la reivindicación 1, la cual tiene un pH por encima de 4.0.



8. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, la cual comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, glicerol, PEG, polisorbato, y oleoilpolioxigliceridos.

5

9. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, la cual comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, propileno glicol, PEG, polisorbato, y oleoilpolioxigliceridos.

10

10. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, que comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, glicerol, PEG, polisorbato, oleoilpolioxigliceridos, y succinato de D- $\alpha$ -tocoferilpolietilenglicol 1000 (TPGS).

15

11. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, en donde el fármaco hidrofílico o su sal farmacéuticamente aceptable se mezcla con el uno o más solventes hidrofílicos y el uno o más vehículos hidrofílicos mediante agitación para formar una primera solución y entonces dicha primera solución se mezcla con el sistema surfactante con agitación hasta lograr obtener una solución clara para formar la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante.

20

12. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 11, en donde dicha solución clara como se obtuvo se introduce para llenar una cápsula dura o blanda.

25

25/6

13. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, en donde no se requiere la etapa de calentar para formar la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante.

5 14. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, que comprende

(i) entre 0,20% a 15% (p/p) del fármaco o una sal farmacéuticamente aceptable de este;

(ii) entre 2,5% a 60% (p/p) del solvente;

10 (iii) entre 20% a 75% (p/p) del sistema surfactante; y

(iv) entre 2,0% a 60% (p/p) del vehículo,

En donde los valores en % (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

15 15. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, en donde la proporción (solvente:vehículo: sistema surfactante) es 2:3:4,5 en peso.

20 16. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, la cual forma una emulsión con un tamaño de partícula menor a 200 nm cuando dicha composición farmacéutica hace contacto con un medio acuoso.

25 17. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 8, en donde la gemcitabina está presente en una cantidad de 2,00% (p/p); el agua está presente en una cantidad de 20,00% (p/p); el glicerol y el PEG juntos están presentes en una cantidad de 32,30% (p/p); y el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleilo juntos están presentes en una cantidad de 45,70%

46  
42

(p/p), en donde los valores en % (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

18. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 9, en donde la gemcitabina está presente en una cantidad de 2,00% (p/p); el agua está presente en una cantidad de 20,00% (p/p); el propilenglicol y el PEG juntos están presentes en una cantidad de 32,30% (p/p); y el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleoilo juntos están presentes en una cantidad de 45,70% (p/p), en donde los valores en % (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

19. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 10, en donde la gemcitabina está presente en una cantidad de 1,98% (p/p); el agua está presente en una cantidad de 19,8% (p/p); el glicerol y el PEG juntos están presentes en una cantidad de 31,98% (p/p); el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleoilo juntos están presentes en una cantidad de 45,25% (p/p); y el TPGS está presente en una cantidad de 0,99% (p/p), en donde los valores en % (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.



## SELF MICRO EMULSIFYING DRUG DELIVERY SYSTEM (SMEED) O/W MICROEMULSION FOR BCS CLASS II DRUGS: AN APPROACH TO ENHANCE AN ORAL BIOAVAILABILITY

KHAMKAR GANESH S\*

School of Pharmacy, SRTM University, Nanded-431606.MS, India Email: khamkar\_g@yahoo.com

Received: 24 Dec 2010, Revised and Accepted: 22 Jan 2011

### ABSTRACT

Most of the drugs are being discovered are lipophilic in nature and have poor aqueous solubility, thereby posing problems in their formulation into delivery systems. Due to their low aqueous solubility and low permeability, dissolution and/or release rate from the delivery system forms the rate-limiting step in their absorption and systemic availability. More than 60% of potential drug products suffer from poor water solubility. For the therapeutic delivery of lipophilic active moieties (BCS class II drugs), lipid based formulations are inviting increasing attention. Currently a number of technologies are available to deal with the poor solubility, dissolution rate and bioavailability of insoluble drugs one of them is Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS).

**Keywords:** Novel SEDDS, SMEDDS, Lipid/ oil based system, Self emulsifying system

### INTRODUCTION

Recently synthesized drug that are being discovered are lipophilic in nature and have poor aqueous solubility, thereby posing problems in their formulation into delivery systems. Because of their low aqueous solubility and low permeability, dissolution and/or release rate from the delivery system forms the rate-limiting step in their absorption and systemic availability. More than 60% of potential drug products suffer from poor water solubility. For the therapeutic delivery of lipophilic active moieties (BCS class II drugs), lipid based formulations are inviting increasing attention. Currently a number of technologies are available to deal with the poor solubility, dissolution rate and bioavailability of insoluble drugs.

The Self-Dispersing Lipid Formulations (SDLFs) is one of the promising approaches to overcome the formulation difficulties of various hydrophobic/lipophilic drugs and to improve the oral bioavailability of poorly absorbed drugs. The SDLFs contain oil and a surfactant mixture into which the drug is incorporated. They emulsify when mixed with aqueous environment. The self-emulsification process is specific to the particular pair of oil and surfactant, surfactant concentration, oil/surfactant ratio, and the temperature at which self-emulsification occurs [1, 2, 3]. After self-dispersion, the drug is rapidly distributed throughout the gastrointestinal tract as fine droplets. Bioavailability enhancement results from the finely dispersed state of the drug containing lipid globules. The large surface area enhances the dissolution. The emulsion globules are further solubilized in the gastrointestinal tract by bile fluids. The presence of surfactant causes enhanced absorption due to membrane induced permeation changes. The droplets formed are either positively charged or negatively charged. As the mucosal lining is negatively charged it was observed that positively charged particles penetrated deeper into the ileum [3]. A cationic emulsion has greater bioavailability than an anionic emulsion [29, 30]. The SDLFs are of two kinds namely, Self-Emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS) formed using surfactants of HLB < 12 and Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems (SMEDDS) formed with surfactants of HLB > 12. Both SEDDS and SMEDDS are stable preparations and improve the dissolution of the drug due to increased surface area on dispersion. Therefore, they are not dependent on bile secretion for absorption. The emulsified form itself is readily absorbable. This ensures a rapid transport of poorly soluble drugs into the blood. Many researchers have reported applications of SEDDS for delivering and targeting lipophilic drugs eg, coenzyme Q10 [4], vitamin E [5], halofantrine [6] and cyclosporin A [7].

### Potential advantages

Includes

1. Enhanced oral bioavailability (enabling dose reduction)

2. More consistent temporal profiles of drug absorption

3. Selective drug targeting toward a specific absorption window in the GI tract, and drug protection from the hostile environment in the gut [8, 9].

### Drawbacks of SEDDS

Includes

1. Chemical instabilities of drugs and high surfactant concentrations.
2. The large quantity of surfactant in self-emulsifying formulations (30-60%) irritates GIT. Consequently, the safety aspect of the surfactant vehicle had to be considered.
3. Moreover, volatile co solvents in the conventional self-emulsifying formulations are known to migrate into the shells of soft or hard gelatin capsules, resulting in the precipitation of the lipophilic drugs.

### Various major components of SMEDDS

#### Drugs

Mainly drugs from BCS II class are used in formulation of the SEDDS includes

|                  |                   |
|------------------|-------------------|
| Ontazolast [26]  | Vitamin E [27]    |
| Simvastatin [23] | Tocotrienols [28] |
| Danazol [25]     | Itraconazole [24] |

#### Oils

Long chain triglyceride and medium chain triglyceride oils with different degree of saturation have been used in the design of SMEDDS. Unmodified edible oils provide the most natural basis for lipid vehicles, but their poor ability to dissolve large amounts of hydrophobic drugs and their relative difficulty in efficient self-micro emulsification markedly reduces their use in SMEDDS. Recently medium chain triglycerides are replaced by novel semi synthetic medium chain triglycerides containing compound such as GELUCIRE. Other suitable oil phases are digestible or non-digestible oils and fats such as olive oil, corn oil, soya bean oil, palm oil and animal fats [12] etc

#### Surfactant

Nonionic surfactants with high Hydrophilic Lipophilic Balance (HLB) values are used in formulation of SEDDS (e.g., Tween, Labrasol, Labrafac CM 10, Cremophore, etc.). The usual surfactant strength ranges between 30-60% w/w of the formulation in order to form a stable SEDDS. Surfactants have a high HLB and hydrophilicity, which assists the immediate formation of o/w droplets and/or rapid spreading of the formulation in the aqueous media. Surfactants are amphiphilic in nature and they can dissolve or solubilize relatively

28  
49

high amounts of hydrophobic drug compounds. This can prevent precipitation of the drug within the GI lumen and for prolonged existence of drug molecules <sup>[12]</sup>.

#### Co-surfactant

In SMEDDS, generally co-surfactant of HLB value 10-14 is used. Hydrophilic co-surfactants are preferably alcohols of intermediate chain length such as hexanol, pentanol and octanol which are known to reduce the oil water interface and allow the spontaneous formulation of micro emulsion <sup>[12, 14]</sup>.

#### Co-solvent

Organic solvents are suitable for oral administration. Examples are ethanol, propylene glycol, and polyethylene glycol, which may help to dissolve large amounts of hydrophilic surfactant or drug in liquid base <sup>[13]</sup>. Addition of an aqueous solvent such as Triacetin, (an acetylated derivative of glycerol) for example glyceryl triacetate or other suitable solvents act as co-solvents.

#### Consistency builder

Additional material can be added to alter the consistency of the emulsions; such materials include tragacanth, cetyl alcohol, stearic acids and /or beeswax <sup>[15]</sup> etc

#### Polymers

Inert polymer matrix representing from 5 to 40% of composition relative to the weight, which is not ionizable at physiological pH and being capable of forming matrix are used. Examples are hydroxy propyl methyl cellulose, ethyl cellulose, <sup>[11]</sup> etc

#### Recent advancements in SEDDS

Includes

1. Self-emulsifying sustained/controlled-release tablets
2. Self-emulsifying capsules
3. Self-emulsifying suppositories
4. Micro emulsion Drug Delivery
5. Self-emulsifying Nanoparticles
6. Self-emulsifying sustained/controlled-release pellets

#### Mechanism of SMEDDS

No single theory explains all aspects of micro emulsion formation. Schulman et al. <sup>[16]</sup> considered that the spontaneous formation of micro emulsion droplets was due to the formation of a complex film at the oil-water interface by the surfactant and co-surfactant. Thermodynamic theory of formation of micro emulsion explains that emulsification occurs, when the entropy change that favours dispersion is greater than the energy required to increase the surface area of the dispersion <sup>[17]</sup> and the free energy ( $\Delta G$ ) is negative. The free energy in the micro emulsion formation is a direct function of the energy required to create a new surface between the two phases and can be described by the equation:

$$\Delta G = S N a r^{2/3}$$

Where,  $\Delta G$  is the free energy associated with the process (ignoring the free energy of the mixing),  $N$  is the number of droplets of radius  $r$  and  $a$  are presents the interfacial energy. With time, the two phases of the emulsion tend to separate to reduce the interfacial area, and subsequently, the free energy of the system decreases. Therefore, the emulsion resulting from aqueous dilution are stabilized by conventional emulsifying agents, which forms a mono layer around the emulsion droplets, and hence, reduce the interfacial energy, as well as providing a barrier to prevent coalescence.

#### Evaluation of SMEDDS

1. Visual assessment may provide important information about the self-emulsifying property of the SMEDDS and about the resulting dispersion <sup>[10, 18, and 19]</sup>. Estimation of the increased drug dissolution

and absorption from large surface area afforded by the emulsion. Inhibit gastric motility by oil / lipid phase of emulsion allows more time for dissolution and absorption of drug from lipid phase. Fatty acids are distributed between other aqueous solution emulsion droplets and the micelles (formed by bile salt) Monoglycerides along with water insoluble components such as vitamins, lipophilic drugs are moved into the micelles, which diffuse through gut content to intestinal mucosa. Short chain fatty acids along with hydrophilic drug are diffused directly to portal supply, while longer fatty acids are utilized in chylomicron formation. Once monoglycerides along with lipophilic drugs are transported into intestinal mucosa, chylomicron synthesis takes place and are released into lymphatic's efficiency of the self-emulsification can be done by evaluating the rate of emulsification and particle size distribution <sup>[20]</sup>. Turbidity measurement to identify efficient self-emulsifying can be done to establish whether the dispersion has reached equilibrium rapidly and in reproducible time <sup>[10]</sup>.

2. Droplet polarity and droplet size are important emulsion characteristics. Polarity of oil droplets is governed by the HLB value of oil, chain length and degree of unsaturation of the fatty acids, the molecular weight of the hydrophilic portion and concentration of the emulsifier. A combination of small droplets and their appropriate polarity (lower partition coefficient o/w of the drug) permit acceptable rate of release of the drug. Polarity of the oil droplets is also estimated by the oil/water partition coefficient of the lipophilic drug <sup>[10, 11]</sup>.

3. Size of the emulsion droplet is very important factor in self-emulsification / dispersion performance, since it determine the rate and extent of drug release and absorption <sup>[10, 19]</sup>. The Coulter nanosizer, which automatically performs photon correlation analysis on scattered light, can be used to provide comparative measure of mean particle size for such system. This instrument detects dynamic changes in laser light scattering intensity, which occurs when particle oscillates due to Brownian movement. This technique is used when particle size range is less than 3 $\mu$ m; a size range for a SMEDDS is 10 to 200 nm <sup>[10]</sup>.

4. For sustained release characteristic, dissolution study is carried out for SMEDDS. Drugs known to be insoluble at acidic pH can be made fully available when it is incorporated in SMEDDS <sup>[11]</sup>.

#### CONCLUSION

Self-Micro Emulsifying Drug Delivery Systems appear to be unique and industrially feasible approach to overcome the problem of low oral bioavailability associated with the lipophilic drugs. As there is increase in oral drug absorption of BCS II class drugs, so we can say it is one of the method for enhancing oral bioavailability of drug

#### REFERENCES

1. Wakerly, M.G., et al., Self-emulsification of veg: oil-non-ionic surfactant mixtures, ACS symp. Ser. 311, 1986, 242-255.
2. Wakerly M.G., Pouton C.W and Maekin B.J, Evaluation of the self emulsifying performance of a non-ionic surfactant-vegetable-oil mixture, J.Pharma. Pharmacol. 1987, 39, 6P.
3. Pouton C.W, Effects of the inclusion of a model drug on the performance of self-emulsifying formulations, J. Pharma. Pharmacol. 1985, 37,1P.
4. Kommuru T. R., Gurley B., Khan M. A. and Reddy I. K., Self-emulsifying drug delivery systems (SEDDS) of coenzyme Q10: formulation development and bioavailability assessment, Int. J. Pharm. 200, 212, 233.246.
5. Julianto T., Yuen K. H. and Noor A. M., Improved bioavailability of vitamin E with a self-emulsifying formulation, Int. J. Pharm. 2000, 200, 53.57.
6. Khoo S. M., Humberstone A. J., Porter C. J. H., Edwards G. A. and Charman W. N., Formulation design and bioavailability assessment of lipidic self-emulsifying formulations of halofantrine, Int. J. Pharm.,1998, 167, 155.164.
7. Gao Z.G., Choi H.G., Shin H. J., Park K. M., Lim S.J., Hwang K. J. and Kim C.K., Physicochemical characterization and evaluation of a micro emulsion system for oral delivery of cyclosporine A, Int. J. Pharm.,1998, 161, 75.86.

7/2

8. Pouton C. W., Formulation of self-emulsifying drug delivery systems, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1997, 25, 47-58.
9. Pouton C. W. and Charman W. N., The potential of oily formulations for drug delivery to the gastrointestinal tract, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, 1997, 25, 1-2.
10. Pouton C. W., Self-emulsifying drug delivery system: Assessment of the efficiency of emulsification, *Int. J. Pharm.*, 1985, 27, 335-348.
11. Barthelemy et al., Composition with sustained release of active principle capable of forming microemulsion, US Patent 6309665, Oct.30, 2001.
12. Methods and formulation for increasing the bioavailability of poorly water-soluble drugs. US Patent 5993858, Nov.30, 1999.
13. Constaantinides, P.P., Lipid micro emulsion for improving drug dissolution and oral absorption: physical and biopharmaceutical aspect, *Pharm. Res.*, 1995, 12(11), 1561-1572.
14. Bose S, and Kulkarni P.K., Self emulsifying drug delivery systems: A review, *Ind. J.Pharm. Edu.*, 2002, 36(4), 184-190.
15. Arthur Osol., Ed., Remington's pharmaceutical sciences: Emulsifying and suspending agents, 15th Ed., Pennsylvania: Mack Publishing, 1975, 1246.
16. Schulman J.H., Stoeckenius W. and Prince L.M., Mechanism of Formation and Structure of Micro Emulsions by Electron Microscopy, *J. Phys. Chem.*, 1959, 63(10), 1677-1680.
17. Muranishi, N., Kinugava, M., Nakajima, Y., Muranishi, S., and Sezakki, H., Mechanism for the inducement of the intestinal absorption of poorly absorbed drugs by mixed micelles, I: Effect of various lipid-bile salt mixed micelles on the intestinal absorption of streptomycin in the rat, *Int. J. Pharm.*, 1980, 4, 271-279.
18. Gershanik, T. and Benita, S., Positively charged self emulsifying bioavailability of progesterone, *Pharm Dev. Tech.*, 1996, 1, 147-157.
19. Craig D.Q.M., Barker S. A., Banning D. and Booth S.W., An investigation into mechanism of size analysis and low frequency dielectric spectroscopy, *Int. J. Pharm.*, 1995, 114, 103-110.
20. Craig, D.Q.M., et al., An investigation into the physico-chemical properties of self emulsifying systems using low frequency dielectric spectroscopy, surface tension measurement, and particle size analysis, *Int. J. Pharm.*, 1993, 96, 147-155.
21. Kovarik JM, Mueller EA, Van Bree JB, Tetzloff W, Kutz K, Reduced inter- and intra individual variability in cyclosporine pharmacokinetics from a micro emulsion formulation, *J Pharm Sci*, 1994, 83, 444- 446.
22. Crison JR, Amidon GL, US Patent No. 5,993,858, issued November 30, 1999.
23. Kang BK, Lee JS, Chon SK, Jeong SY, Yuk SH, Khang G, Lee HB, and Pharm, 238, 2002, 153-160. Cho SH, Development of self micro emulsifying drug delivery system. Gao P, Morozowich W, Development of supersaturable self emulsifying systems (SMEDDS) for oral bioavailability enhancement of simvastatin drug delivery system formulations for improving the oral absorbing beagle dogs, *Int J Pharm*, 2004, 274, 65-73.
24. Hong JY, Kim JK, Song YK, Park JS, Kim CK, A new self-emulsifying 2003, 2386-2398. Formulation of itroconazole with improved dissolution and oral absorption. Christopher JHP, Susan AC, Rachel DW, Evaluation of emulsifiable sorption, *J Control Release*, 110, 2006, 332 -338.
25. Cosine GA, Boyd BJ, Porter CJH, Charman WN, Separation and sulfonphthalein in human, *J Pharm Sci*, 64, 1975, 891-994. Characterization of the colloidal phases produced on digestion of 58. Osborne DW, Ward AJI, Neill KJ, Micro emulsions as topical drug common formulation lipids and assessment of their impact on the delivery vehicles: in vitro transdermal studies of a model hydrophilic apparent solubility of selected poorly water soluble drugs, *J Pharm drug, J Pharm Pharmacol*, 43, 1991, 451-454. *Sci*, 92, 2003, 634-648.
26. Hauss DJ, Lipid-based delivery systems for improving the bioavailability and lymphatic transport of a poorly water-soluble LTB4 inhibitor, *J Pharm Sci*, 87, 1998, 164-169.
27. Julianto T, Yuen KH, Noor AM, Improved bioavailability of vitamin E with a self emulsifying formulation, *Int J Pharm*, 200, 2000, 53-57.
28. Yap SP, Yuen KH, Influence of lipolysis and droplet size on tocotrienol absorption from self-emulsifying formulations, *Int J Pharm*, 281, 2004, 67-78.
29. McClintic JR, Physiology of the Human Body, 2nd Edition, Wiley, New York, 1976, 189.
30. Lin JH, Chen W, King J, The effect of dosage form on oral absorption of L-365, 260, a potent CCK receptor antagonist, in dogs, *Pharm Res*, 8, 1991, 272.
31. Groves MJ, Degalindez DA, The self-emulsifying action of mixed surfactants in oil, *Acta Pharm Suec*, 13, 1976, 361- 372.

Prescription for liquid status of fluconazole and its preparation

The technical field:

The present invention relates to medical technical field, exactly it is a Fluconazole liquid type composition and preparation to .

The background art:

The Fluconazole, :  $\alpha$  - (2,4-, two fluorophenyls)  $\alpha$  - (1H-1,2,4- triazole -1- ylmethyl) the 1H-1 that its chemical name is, 2,4- triazole -1- base ethanol belongs to iminazole class antifungal agent, and its antimycotic register for easy reference is wider. Oral or quiet these article of notes are effective to support of the people various animal fungal infections, as Candida infection (including general candidiasis immune normal or the support of the people animal that the immunity is impaired), Cryptococcus neoformans infection (including the intracranial infection), Malassezia furfur, Microsporon, trichophyton, Epidermophyton, dermatitis blastomycete, posadasis spheriforme (including the intracranial infection) and Histoplasma capsulatum, Fei Shi coloring fungus, kashi cladospore fungus etc.. These article in vitro antibacterial activity obviously is less than ketone well-being azole, but the Antibacterial activity in vivo obviously is higher than external effect. The effect mechanism of these article mainly is the fungous cytochrome P-450's of high selective interference activity, thereby restrains the biosynthesis of the epimembranal ergosterol of fungal cell. The people took these article 0.5g on the 1st, and continuous 28 days, it did not all have the influence to masculine plasma cortisol concentration and phase at reproduction age women's steroid hormone concentration to have proved. These article plasma protein binding rate low (11 % to 12 %), its apparent distribution volume ( $V_d$ ) Approach internal moisture total amount, the wide distribution is in body fluid is organized to skin, blister liquid, peritoneal fluid, sputum etc. in vivo, and the drug concentration is about 10 times of blood concentration in urine and the skin; Be close with the blood concentration in saliva, phlegm, blister liquid, the nail; During the meninx inflammation, 54 % to 85 % of the concentration can reach blood concentration of these article in the cerebrospinal fluid. These article are on a small quantity at the hepatic metabolism. Mainly from the renal excretion, more than 80 % with discharge dosage in oneself urine of original shape. Half-life ( $t$  is eliminated to plasma<sub>1/2</sub>) For 27 to 37 hours, when going down, the renal function obviously prolongs. These article can partially be clear away in haemodialysis or peritoneal dialysis.

The current formulation of Fluconazole is tablet, hard capsule, injection etc., To oral solid dosage forms, Because the Fluconazole is water-soluble relatively poor, The dissolution in vitro of tablet and hard capsule is undulant great, Because of the producer different (Gong Lingzhi etc., Different formulation content of four producer's Fluconazoles and the Chinese pharmacy magazine of the survey of degree of dissolving out, 2000, 35 (5) : 340 to 341; Degree of the dissolving out investigation paediatrics pharmacy magazine 2001 of Fluconazole capsule such as Yang Chunxiu, 7 (3) : 8 to 9; Sternly build inscription Fluconazole capsule and dissolve out Test data processing comparison of methods pharmacy progress 1999, 23 (2) : 117 to 120; The dissolution in vitro degree investigation Jiangsu pharmacy and the clinical research of Yuan Jing Fluconazole capsule, 1999, 7 (3) : 54 to 55), So be unfavorable for the clinical treatment.

The disclosure of the invention:

The purpose of the invention is the midbody through making the Fluconazole on the liquid type, can continue to make softgel, liquid type hard capsule, drops and oral liquid, solves the problem of ordinary tablet, hard capsule existence. Because the medicine exists with molecular state mode or high dispersed attitude mode, dissolving out, disperse, absorbing of medicine is faster, and the curative effect individual difference is littleer, does benefit to the clinical treatment.

The purpose of the invention realizes through following scheme that the preparation comprises Fluconazole and diluent or solvent, anti-oxidant, suspending agent, and wherein diluent or solvent divide into oil solubility and water-soluble two types, and softgel, liquid type Hard capsules and drops can be made to the liquid type Fluconazole that adopts these two types of diluents or solvent to prepare. Water-soluble solvent includes: one kind or several kinds of mixtures of polyethylene glycol 200 to 600, propylene glycol, glycerine, ethanol, tween class, aquatic. The oil solubility diluent includes in: long-chain triglyceride, as bean oil, tea oil, sweet oil, safflower oil, C8 to C10's triglyceride, C<sub>8</sub>To C<sub>18</sub>Aliphatic acid, ethyl oleate etc. in one kind or several kinds of mixtures. Can also select anti-oxidant: one kind or several kinds of mixtures in butylated hydroxy anisole (BHA), dibutyl hydroxy toluene (BHT),  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$ -D- $\alpha$ -tocopherol acetate, the vitamin(e) C palmitate. Suspending agent: one kind or several kinds of mixtures in polyethylene glycol 800-6000, sapn class (sapn 20, 40, 60, 65, 80), tween class (Tween 20, 40, 60, 65, 80), beeswax etc. With foretell material preparation Fluconazole solution (or suspension), the proportion of liquid medicine content is: 1, in the water-soluble matrix, and the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 2 to is 1: 500, and best proportion does, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 4 to is 1: 100; 2, in the oil solubility matrix, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 2 to is 1: 500, and best proportion does, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 4 to is 1: 100. The liquid of gained can be used to suppress into the soft capsule, also can make the hard capsule and the drops of liquid type. Adopt and add appropriate sweetener, aromatic, anticorrosion, Min Ganqi pH sensor regulator, stabilizer in the liquid type Fluconazole that water-soluble solvent prepared and can make the oral liquid, the specification be per 1 milliliter including 10 to 40mg Fluconazole. The sweetener includes: one kind or several kinds of mixtures in table sugar, albumen sugar, happy element, the soluble gluside etc.; Aromatic includes: one kind or several kinds of mixtures in tangerine essence, banana essence, pineapple essence, strawberry essence, butter essence, the chocolate essence etc.; The anticorrosion includes: one kind or several kinds of mixtures in nipagin ester class, the benzoic acid class etc.; The Min Ganqi pH sensor regulator includes: one kind or several kinds of mixtures in hydrochloric acid, NaOH, sodium acetate, acetic acid, phosphate, the citric acid etc., It is 3-9 to adjust the Min Ganqi pH sensor; The stabilizer includes: one kind or several kinds of mixtures in nitrogen gas, anhydrous sulphurous acid (hydrogen) sodium, vitamin C, dibutyl hydroxy toluene,  $\alpha$ -tocopherol, the  $\alpha$ -D- $\alpha$ -tocopherol acetate etc..

The advantage of the related oral liquid of the invention is: owing to have multiple composition, as titanium dioxide, silica gel, pectin, sodium benzoate etc. in the current oral suspension prescription, and the medicine is with the dispersion of small granule, and its malabsorption, mouthfeel are poor, compares with the oral suspension that has now, and it is good that the oral liquid of the invention has a mouthfeel, and absorption characteristics such as fast more are suitable for child and old man or seriously ill patient.

The detailed description of the invention:

The detailed component of the invention is provided by following embodiment, but the protection domain of the invention, not only the limitation is herein.

Granulometry appearance: use PSS. NICOMP in this experiment<sup>TM</sup>380 Instrument as the survey particle diameter.

#### Embodiment 1

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

Bean oil 250

The preparation technology:

Batching jar is arranged in to the Fluconazole (smashing 300 mesh sieves) and the bean oil of weigh prescription volume, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is beaten 5 backs of circulation, gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 2

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

Bean oil 150

Sapn 80 10

$\alpha$ -tocopherol 1

The preparation technology:

Batching jar is arranged in to the sapn of weigh prescription volume 80,  $\alpha$ -tocopherol and bean oil, adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is beaten 5 backs of circulation, gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 3

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

Peanut oil 200

Beeswax 5

Dibutyl hydroxy toluene 1

The preparation technology:

Batching jar is placed in to beeswax, dibutyl hydroxy toluene and the peanut oil of weigh prescription volume, and abundant mixing adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after the heat of solution, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 3 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 4

Component weight (milligram)

Fluconazole 100

Sweet oil 400

$\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate 5

The preparation technology:

Batching jar is arranged in to the  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate and the sweet oil of weigh prescription volume, adds Fluconazole (smashing 300 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 4 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 5

Component weight (milligram)

Fluconazole 200

Bean oil 500

Butylated hydroxy anisole 2

The preparation technology:

The jar of preparing burden is placed in to the butylated hydroxy anisole and the bean oil of weigh prescription volume, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, and the stirring mixing gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 6

Component weight (milligram)

Fluconazole 200

Tea oil 300

Vitamin(e) C palmitate 5

The preparation technology:

Batching jar is placed in to the vitamin(e) C palmitate and the tea oil of weigh prescription volume, and abundant mixing adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after the heat of solution, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 4 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 7

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

PEG400 250

Propylene glycol 10

Water 5

The preparation technology:

The batching jar is placed in to the PEG 400 and the propylene glycol of weigh prescription volume, adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, gets Fluconazole liquid promptly with adding the stirring mixing that entries after the heat of solution. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 8

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

PEG400 400

Glycerine 20

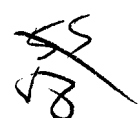
PEG40005

Tween 80 10

Dibutyl hydroxy toluene 1

Water 10

The preparation technology:



The jar of preparing burden is placed in to PEG400, glycerine, PEG4000, Tween 80 and dibutyl hydroxy toluene that weigh prescription was measured, and fully Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to the mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stir the mixing after the heat of solution with entering. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 9

Component weight (milligram)

Fluconazole 100

PEG200 400

Glycerine 10

PEG60004

Water 10

The preparation technology:

The PEG of weigh prescription volume 200, glycerine and PEG6000 place batching jar in, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry the stirring mixing promptly Fluconazole liquid. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 10

Component weight (milligram)

Fluconazole 200

PEG600 700

Propylene glycol 30

Water 5

TPGS10

The preparation technology:

PEG600, propylene glycol and the TPGS of weigh prescription volume place the jar of preparing burden in, and abundant mixing is with adding the Fluconazole raw materials, with getting Fluconazole liquid promptly with the stirring mixing that entries after the heat of solution after the heat of solution. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 11

5/6

Component weight (milligram)

Fluconazole 150

PEG200 500

Glycerine 40

PEG80020

$\alpha$  tocopherol 1

The preparation technology:

The PEG of weigh prescription volume 200, glycerine,  $\alpha$ -tocopherol and PEG800 place batching jar in, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry the stirring mixing promptly Fluconazole liquid. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 12

Component weight (milligram / grain)

Fluconazole 50

Propylene glycol 100

C8 to C10's triglyceride 100

HS1550

The preparation technology:

Propylene glycol, C8 to C10's triglyceride, HS15 that weigh prescription was measured place the batching jar in, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stirring mixing after the heat of solution. Self-emulsifying soft capsule and hard capsule can be prepared into to gained liquid.

The breast that the aquatic self-emulsifying formed drips the average grain size and is 316nm.

#### Embodiment 13

Component weight (milligram / grain)

Fluconazole 100

Propylene glycol 20

5/2/2

Ethyl oleate 100

HS1550

TPGS50

The preparation technology:

Propylene glycol, ethyl oleate, HS15, TPGS that weigh prescription was measured place the batching jar in, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stirring mixing after the heat of solution. Self-emulsifying soft capsule and hard capsule can be prepared into to gained liquid.

The breast that the aquatic self-emulsifying formed drips the average grain size and is 286nm.

The preparation technology of above embodiment Fluconazole softgel is:

The weigh gelatin is added proper amount watertight again and is closed in adding 100L stainless steel colloidal sol retort under the stirring state, treat to add glycerine, proper amount antiseptic (adding opacifier, colorant in case of necessity) after the gelatin dissolves completely, the stirring, and the evacuation outgased 2 hours, put into 70 DEG Cs of heat preservations of gelatin heat-preserving container and stewed and spend the night, for use. Add the diluent with the suspending agent under the room temperature in, the weigh Fluconazole mixes with the diluent, adds anti-oxidant after treating complete mixing, the stirring, and the room temperature is stewed.

Hanging a take the altitude with the gelatin heat-preserving container, joining in marriage good liquid medicine and pour into during the liquid medicine fights, change the mould and begin to press the softgel, adjust softgel device to scope of design, the room temperature is dry two days, rejects the poor capsule of outward appearance matter, with capsule washing (getting rid of the lubricating oil of pelleting in-process), again in dry two days of 20 to 34 DEG Cs, 20 % of relative humidity to 50 %, Fluconazole softgel semi-manufactured goods, the qualified back partial shipment of quality testing, label, pack, promptly Fluconazole softgel finished product.

Oil liquid of Fluconazole that above embodiment was prepared or polyethylene glycol class aqueous liquid do and further make liquid type hard capsule.

#### Embodiment 14 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 10

PEG400 200

Glycerine 20

Table sugar 200

5/58

Tangerine essence is proper amount

The ethylparaben is proper amount

Hydrochloric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 3 to 4

Water adds to 1ml

The preparation technology:

Batching jar is placed in to the PEG of weigh prescription volume 400, glycerine, ethylparaben, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, adds to add the stirring of entrying with the table sugar after the heat of solution and dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 3 to 4 with hydrochloric acid (NaOH), adds tangerine essence mixing at last and gets the Fluconazole oral liquid promptly.

Embodiment 15 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 20

PEG200 400

Glycerine 20

Albumen sugar is proper amount

Pineapple essence is proper amount

The ethylparaben is proper amount

Citric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 6

The vitamin C is proper amount

Water adds to 1ml

The preparation technology:

Batching jar is placed in to PEG200, glycerine, the ethylparaben of weigh prescription volume, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry, vitamin C and the stirring of albumen sugar dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 6 to 7 with citric acid (NaOH), add pineapple essence mixing at last and get the Fluconazole oral liquid promptly.

Embodiment 16 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 40

PEG200 100

PEG400 400

Propylene glycol 20

Albumen sugar is proper amount

The table sugar is proper amount

The strawberry essence is proper amount

The chocolate essence is proper amount

The benzoic acid is proper amount

Citric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 9

Anhydrous sulphurous acid is proper amount

Water adds to 1ml

The preparation technology:

Batching jar is placed in to the PEG200 of weigh prescription volume, PEG 400, propylene glycol, benzoic acid, and the Fluconazole raw materials is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry, anhydrous sulphurous acid, table sugar and the stirring of albumen sugar dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 8 to 9 with citric acid (NaOH), add chocolate essence, strawberry essence mixing at last and get the Fluconazole oral liquid promptly.

Embodiment 17: carry out inspection disintegration time limited according to two inspection techniques appendix XA disintegration time limited of chinese pharmacopoeia 2000 year, table 1 is seen to the slaking test result of the softgel preparation of making.

Table 1: medicine slaking test result

2 embodiments of embodiment, 3 embodiments, 5 embodiment

1 9 12

Disintegration time limited

7 9 11 10 8 9

(Divide)

Embodiment 18: the external discharge test.

61

The list of references (Gong Lingzhi etc., different formulation content of four producer's Fluconazoles and the Chinese pharmacy magazine of the survey of degree of dissolving out, 2000, 35 (5): 340 to 341; It dissolves out Test data processing comparison of methods pharmacy progress 1999, 23 (2): 117 to 120 sternly to build inscription Fluconazole capsule: Jiangsu pharmacy and clinical research are investigated, 1999, 7 (3): 54 to 55 to the dissolution in vitro degree of yuanjing Fluconazole capsule) go on. result are shown in table 2 .

Table 2, Dissolution test result

|                                                   |      |      |      |      |      |      |
|---------------------------------------------------|------|------|------|------|------|------|
| Time (branch)                                     | 0    | 10   | 15   | 20   | 25   | 30   |
| Fluconazole raw materials (dissolving out %)      | 0    | 5.3  | 23.0 | 35.2 | 51.8 | 66.5 |
| Commercially available capsule (dissolving out %) | 0    | 28.6 | 51.0 | 67.8 | 76.9 | 83.6 |
| Embodiment 7 (dissolving out %)                   | 0    | 51.3 | 91.1 | 99.3 | 98.8 | -    |
| Embodiment 9 (dissolving out %)                   | 0    | 46.2 | 90.2 | 98.2 | 98.1 | -    |
| Embodiment 9 (the Hard capsules, 0                | 71.0 | 98.8 | 99.2 | 98.7 | -    |      |
| Dissolve out %)                                   |      |      |      |      |      |      |

Knowable thereby, the degree of dissolving out of softgel group reached more than 90 % in the time of 15 minutes, and about 50 % are only dissolved out in Fluconazole group, have the significant difference. The degree of dissolving out of hard capsule reached more than 70 % in the time of 5 minutes, faster than softgel group.

Embodiment 19: freeze-thaw test.

Arranging embodiment 7, 9 liquid of making in - 33 ℃ refrigerators refrigeration 12 hours, taking out and unfreeze later to the room temperature, so the automatic request for repeat (ARFR) is 5 times, and the result shows that it is back, still clear and bright to unfreeze embodiment 7, 9 liquid of making in the room temperature, the influence that the softgel will not received the region of making.

Embodiment 20: oral liquid absorption test:

Relatively oral liquid and the commercially available oral suspension of the invention is in the internal absorbing state of rat. Adopt the blood concentration of 6 rats of HPLC survey, curve during 3P87 pharmacokinetics software match drug. Result: oral liquid group and the t who takes suspension group orally, Be 1.2 hours and 2.6 hours respectively, have obvious difference. The absorption of identification invention oral liquid is fast.

62/71

## Claims

1. A Fluconazole liquid type composition and preparation, characterized in: the composition is by Fluconazole and diluent or solvent, constitutions such as anti-oxidant, suspending agent, wherein diluent or solvent divide into oil solubility and water-soluble two types, adopt the liquid type Fluconazole of these two types of diluents or solvent preparation, can make softgel, liquid type Hard capsules and drops.
2. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the specification of softgel and liquid type Hard capsules contains 50 to 200mg of Fluconazole for every, and the concentration of drug is 50mg to 500mg/ml in the drops.
3. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the proportion of liquid medicine content does; In the water-soluble matrix, the weight ratio of Fluconazole and diluent is 1: 2 to 1: 500; In the oil solubility matrix, the weight ratio of Fluconazole and diluent is 1: 2 to 1: 500.
4. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, Characterized in: water-soluble solvent is one kind or several kinds of mixtures of polyethylene glycol 200 to 6000, propylene glycol, glycerine, ethanol, tween class, aquatic; During the oil solubility diluent is, the long-chain triglyceride; Anti-oxidant is one kind or several kinds of mixtures in butylated hydroxy anisole (BHA), dibutyl hydroxy toluene (BHT),  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$ -D- $\alpha$ -tocopherol acetate, the vitamin(e) C palmitate; The suspending agent be polyethylene glycol 800-6000, sapn 20, 40, 60, 65, 80, Tween 20, 40, 60, 65, 80, one kind or several kinds of mixtures in the beeswax.
5. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 4, characterized in in:, the long-chain triglyceride includes bean oil, tea oil, sweet oil, safflower oil, C8 to C10's triglyceride, C8 to C18's aliphatic acid, a kind or several kinds of mixtures in the ethyl oleate.
6. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the self-emulsifying softgel also can be made to the preparation, and the proportion of the composition of the self-emulsifying softgel is: Fluconazole: propylene glycol: C8 to C10's triglyceride: ethyl oleate: Tween 80: HS15: vitamin E polyethanediol succinate (TPGS) = 1: 1 to 50: 1 to 100: 1 to 50: 1 to 30: 0 to 30: 0 to 30.
7. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 6, characterized in, and: HS15 is polyethylene glycol Methyl 12-hydroxystearate (660 hydroxystearate of polyethylene glycol).
8. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: can add appropriate sweetener, aromatic, anticorrosion, Min Ganqi pH sensor regulator, stabilizer in adopting the liquid type Fluconazole that water-soluble solvent prepared, can make the oral liquid, the specification is per 1 milliliter and contains 10 to 40mg Fluconazole.
9. The Fluconazole liquid type preparation according to claim 8, Characterized in: the sweetener includes: one kind or several kinds of mixtures in table sugar, albumen sugar, the happy element etc.; Aromatic includes: one kind or several kinds of mixtures in tangerine essence, banana essence, pineapple essence, strawberry essence, butter essence, the chocolate essence etc.; The anticorrosion includes: one kind or several

kinds of mixtures in nipagin ester class, the benzoic acid class etc.: The Min Ganqi pH sensor regulator includes: one kind or several kinds of mixtures in hydrochloric acid, NaOH, sodium acetate, acetic acid, phosphate, the citric acid etc., It is 3-9 to adjust the Min Ganqi pH sensor: The stabilizer includes: one kind or several kinds of mixtures in nitrogen gas, anhydrous sulphurous acid (hydrogen) sodium, vitamin C, dibutyl hydroxy toluene,  $\alpha$ -tocopherol, the  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate etc..

~~63~~  
64

## Abstract

Disclosed is a prescription for liquid status of fluconazole and its preparation, wherein the prescription comprises Fluconazole and medicinal findings, the medicinal findings include diluent (orsolvent), anti-oxidant agent and suspension auxiliary agent, the diluent (orsolvent) includes two types of oil-soluble and water-soluble. The liquid form Fluconazole prepared by the two types of diluent (orsolvent) can be prepared into the dosage forms of capsule, liquid type hard capsule and drop pill.

6/1  
6/1

Publication No.: CN1593405 (Application No. : 200410020950)

Prescription for liquid status of fluconazole and its preparation

The technical field:

The present invention relates to medical technical field, exactly it is a Fluconazole liquid type composition and preparation to .

6 The background art:

12 The Fluconazole, :  $\alpha$  - (2,4-, two fluorophenyls)  $\alpha$  - (1H-1,2,4- triazole - 1- ylmethyl) the 1H-1 that its chemical name is, 2,4- triazole - 1- base ethanol belongs to iminazole class antifungal agent, and its antimycotic register for easy reference is wider. Oral or quiet these article of notes are effective to support of the people various animal fungal infections, as Candida infection (including general candidiasis immune normal or the support of the people animal that the immunity is impaired), Cryptococcus neoformans infection (including the intracranial infection), Malassezia furfur, Microsporon, trichophyton, Epidermophyton, dermatitis blastomycete, posadasis spheriforme (including the intracranial infection) and Histoplasma capsulatum, Fei Shi coloring fungus, kashi cladospore fungus etc..These article in vitro antibacterial activity obviously is less than ketone well-being azole, but the 18 Antibacterial activity in vivo obviously is higher than external effect. The effect mechanism of these article mainly is the fungous cytochrome P-450's of high selective interference activity, thereby restrains the biosynthesis of the epimembranal ergosterol of fungal cell. The people took these article 0.5g on the 1st, and continuous 28 days, it did not all have the influence to masculine plasma cortisol concentration and phase at reproduction age women's steroid hormone concentration to have proved. These article plasma protein binding rate low (11 % to 12 %), its apparent distribution volume ( $V_d$ ) Approach internal moisture 24 total amount, the wide distribution is in body fluid is organized to skin, blister liquid, peritoneal fluid, sputum etc. in vivo, and the drug concentration is about 10 times of blood concentration in urine and the skin; Be close with the blood concentration in saliva, phlegm, blister liquid, the nail; During the meninx inflammation, 54 % to 85 % of the concentration can reach blood concentration of these article in the cerebrospinal fluid. These article are on a small quantity at the hepatic metabolism. Mainly from the renal excretion, more than 80 30 % with discharge dosage in oneself urine of original shape. Half-life ( $t$  is eliminated to plasma...) For 27 to 37 hours, when going down, the renal function obviously prolongs. These article can partially be clear away in haemodialysis or peritoneal dialysis.

The current formulation of Fluconazole is tablet, hard capsule, injection etc., To oral solid dosage forms. Because the Fluconazole is water-soluble relatively poor, The dissolution in vitro of tablet and hard capsule is undulant great, Because of the producer different (Gong Lingzhi etc., Different formulation content of four producer's Fluconazoles and the Chinese pharmacy magazine of the survey of degree of dissolving out, 2000, 35 (5) : 340 to 341; Degree of the dissolving out investigation paediatrics pharmacy magazine 2001 of Fluconazole capsule such as Yang Chunxiu, 7 (3) : 8 to 9; Sternly build inscription Fluconazole capsule and dissolve out Test data processing comparison of methods pharmacy progress 1999, 23 (2) : 117 to 120; The dissolution in vitro degree investigation Jiangsu pharmacy and the clinical research of 42 Yuan Jing Fluconazole capsule, 1999, 7 (3) : 54 to 55), So be unfavorable for the clinical treatment.

The disclosure of the invention:

The purpose of the invention is the midbody through making the Fluconazole on the liquid type, can continue to make softgel, liquid type hard capsule, drops and oral liquid, solves the problem of ordinary tablet, hard capsule existence. Because the medicine exists with molecular 48 state mode or high dispersed attitude mode, dissolving out, disperse, absorbing of medicine

66 65

is faster, and the curative effect individual difference is littleer, does benefit to the clinical treatment.

The purpose of the invention realizes through following scheme that the preparation comprises Fluconazole and diluent or solvent, anti-oxidant, suspending agent, and wherein diluent or solvent divide into oil solubility and water-soluble two types, and softgel, liquid type Hard capsules and drops can be made to the liquid type Fluconazole that adopts these two types of diluents or solvent to prepare. Water-soluble solvent includes: one kind or several kinds of mixtures of polyethylene glycol 200 to 600, propylene glycol, glycerine, ethanol, tween class, aquatic. The oil solubility diluent includes in: long-chain triglyceride, as bean oil, tea oil, sweet oil, safflower oil, C8 to C10's triglyceride, C<sub>8</sub>To C<sub>18</sub>Aliphatic acid, ethyl oleate etc. in one kind or several kinds of mixtures. Can also select anti-oxidant: one kind or several kinds of mixtures in butylated hydroxy anisole (BHA), dibutyl hydroxy toluene (BHT),  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate, the vitamin(e) C palmitate. Suspending agent: one kind or several kinds of mixtures in polyethylene glycol 800-6000, sapon class (sapon 20, 40, 60, 65, 80), tween class (Tween 20, 40, 60, 65, 80), beeswax etc.. With foretell material preparation Fluconazole solution (or suspension), the proportion of liquid medicine content is: 1, in the water-soluble matrix, and the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 2 to is 1: 500, and best proportion does, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 4 to is 1: 100; 2, in the oil solubility matrix, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 2 to is 1: 500, and best proportion does, the Fluconazole: diluent (weight ratio) = 1: 4 to is 1: 100. The liquid of gained can be used to suppress into the soft capsule, also can make the hard capsule and the drops of liquid type. Adopt and add appropriate sweetener, aromatic, anticorrosion, Min Ganqi pH sensor regulator, stabilizer in the liquid type Fluconazole that water-soluble solvent prepared and can make the oral liquid, the specification be per 1 milliliter including 10 to 40mg Fluconazole. The sweetener includes: one kind or several kinds of mixtures in table sugar, albumen sugar, happy element, the soluble gluside etc.; Aromatic includes: one kind or several kinds of mixtures in tangerine essence, banana essence, pineapple essence, strawberry essence, butter essence, the chocolate essence etc.; The anticorrosion includes: one kind or several kinds of mixtures in nipagin ester class, the benzoic acid class etc.; The Min Ganqi pH sensor regulator includes: one kind or several kinds of mixtures in hydrochloric acid, NaOH, sodium acetate, acetic acid, phosphate, the citric acid etc., It is 3-9 to adjust the Min Ganqi pH sensor; The stabilizer includes: one kind or several kinds of mixtures in nitrogen gas, anhydrous sulphurous acid (hydrogen) sodium, vitamin C, dibutyl hydroxy toluene,  $\alpha$ -tocopherol, the  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate etc..

The advantage of the related oral liquid of the invention is: owing to have multiple composition, as titanium dioxide, silica gel, pectin, sodium benzoate etc. in the current oral suspension prescription, and the medicine is with the dispersion of small granule, and its malabsorption, mouthfeel are poor, compares with the oral suspension that has now, and it is good that the oral liquid of the invention has a mouthfeel, and absorption characteristics such as fast more are suitable for child and old man or seriously ill patient.

The detailed description of the invention:

The detailed component of the invention is provided by following embodiment, but the protection domain of the invention, not only the limitation is herein.

Granulometry appearance: use PSS.NICOMP in this experiment<sup>TM</sup>380 Instrument as the survey particle diameter.

Embodiment 1

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

66  
62

Bean oil 250

The preparation technology:

- 6     Batching jar is arranged in to the Fluconazole (smashing 300 mesh sieves) and the bean oil of weigh prescription volume, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is beaten 5 backs of circulation, gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 2

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

Bean oil 150

Sapn 80 10

- 12      $\alpha$ -tocopherol 1

The preparation technology:

- 18     Batching jar is arranged in to the sapn of weigh prescription volume 80,  $\alpha$ -tocopherol and bean oil, adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is beaten 5 backs of circulation, gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 3

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

Peanut oil 200

Beeswax 5

- 24     Dibutyl hydroxy toluene 1

The preparation technology:

- 30     Batching jar is placed in to beeswax, dibutyl hydroxy toluene and the peanut oil of weigh prescription volume, and abundant mixing adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after the heat of solution, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 3 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 4

Component weight (milligram)

Fluconazole 100

62

Sweet oil 400

$\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate 5

The preparation technology:

- 6 Batching jar is arranged in to the  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate and the sweet oil of weigh prescription volume, adds Fluconazole (smashing 300 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 4 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 5

Component weight (milligram)

Fluconazole 200

- 12 Bean oil 500

Butylated hydroxy anisole 2

The preparation technology:

- 18 The jar of preparing burden is placed in to the butylated hydroxy anisole and the bean oil of weigh prescription volume, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, and the stirring mixing gets Fluconazole liquid promptly. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 6

Component weight (milligram)

Fluconazole 200

Tea oil 300

- 24 Vitamin(e) C palmitate 5

The preparation technology:

- 30 Batching jar is placed in to the vitamin(e) C palmitate and the tea oil of weigh prescription volume, and abundant mixing adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after the heat of solution, and the stirring mixing is crossed the colloid mill and is played the circulation and get Fluconazole liquid promptly 4 times. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 7

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

PEG400 250

78  
66

Propylene glycol 10

Water 5

The preparation technology:

- 6 The batching jar is placed in to the PEG 400 and the propylene glycol of weigh prescription volume, adds Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) after abundant mixing dissolves, gets Fluconazole liquid promptly with adding the stirring mixing that entries after the heat of solution. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

Embodiment 8

Component weight (milligram)

Fluconazole 50

12 PEG400 400

Glycerine 20

PEG40005

Tween 80 10

Dibutyl hydroxy toluene 1

Water 10

18 The preparation technology:

The jar of preparing burden is placed in to PEG400, glycerine, PEG4000, Tween 80 and dibutyl hydroxy toluene that weigh prescription was measured, and fully Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to the mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stir the mixing after the heat of solution with entrying. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

24 Embodiment 9

Component weight (milligram)

Fluconazole 100

PEG200 400

Glycerine 10

PEG60004

30 Water 10

The preparation technology:



The PEG of weigh prescription volume 200, glycerine and PEG6000 place batching jar in, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry the stirring mixing promptly Fluconazole liquid. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### Embodiment 10

#### 6 Component weight (milligram)

Fluconazole 200

PEG600 700

Propylene glycol 30

Water 5

TPGS10

#### 12 The preparation technology:

PEG600, propylene glycol and the TPGS of weigh prescription volume place the jar of preparing burden in, and abundant mixing is with adding the Fluconazole raw materials, with getting Fluconazole liquid promptly with the stirring mixing that entries after the heat of solution after the heat of solution. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

#### 18 Embodiment 11

Component weight (milligram)

Fluconazole 150

PEG200 500

Glycerine 40

PEG80020

#### 24 $\alpha$ -tocopherol 1

The preparation technology:

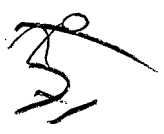
The PEG of weigh prescription volume 200, glycerine,  $\alpha$ -tocopherol and PEG800 place batching jar in, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry the stirring mixing promptly Fluconazole liquid. Soft capsule, liquid type hard capsule and drops can be prepared into to gained liquid.

30

#### Embodiment 12

Component weight (milligram / grain)

Fluconazole 50



Propylene glycol 100

C8 to C10's triglyceride 100

HS1550

The preparation technology:

- 6 Propylene glycol, C8 to C10's triglyceride, HS15 that weigh prescription was measured place the batching jar in, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stirring mixing after the heat of solution. Self-emulsifying soft capsule and hard capsule can be prepared into to gained liquid.

The breast that the aquatic self-emulsifying formed drips the average grain size and is 316nm.

Embodiment 13

- 12 Component weight (milligram / grain)

Fluconazole 100

Propylene glycol 20

Ethyl oleate 100

HS1550

TPGS50

- 18 The preparation technology:

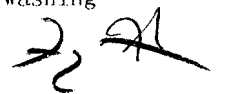
Propylene glycol, ethyl oleate, HS15, TPGS that weigh prescription was measured place the batching jar in, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, gets Fluconazole liquid promptly with stirring mixing after the heat of solution. Self-emulsifying soft capsule and hard capsule can be prepared into to gained liquid.

- 24 The breast that the aquatic self-emulsifying formed drips the average grain size and is 286nm.

The preparation technology of above embodiment Fluconazole softgel is:

- 30 The weigh gelatin is added proper amount watertight again and is closed in adding 100L stainless steel colloidal sol retort under the stirring state, treat to add glycerine, proper amount antiseptic (adding opacifier, colorant in case of necessity) after the gelatin dissolves completely, the stirring, and the evacuation outgased 2 hours, put into 70 DEG Cs of heat preservations of gelatin heat-preserving container and stewed and spend the night, for use. Add the diluent with the suspending agent under the room temperature in, the weigh Fluconazole mixes with the diluent, adds anti-oxidant after treating complete mixing, the stirring, and the room temperature is stewed.

- 36 Hanging a take the altitude with the gelatin heat-preserving container, joining in marriage good liquid medicine and pour into during the liquid medicine fights, change the mould and begin to press the softgel, adjust softgel device to scope of design, the room temperature is dry two days, rejects the poor capsule of outward appearance matter, with capsule washing



(getting rid of the lubricating oil of pelleting in-process), again in dry two days of 20 to 34 DEG Cs, 20 % of relative humidity to 50 %, Fluconazole softgel semi-manufactured goods, the qualified back partial shipment of quality testing, label, pack, promptly Fluconazole softgel finished product.

- 6 Oil liquid of Fluconazole that above embodiment was prepared or polyethylene glycol class aqueous liquid do and further make liquid type hard capsule.

Embodiment 14 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 10

PEG400 200

Glycerine 20

- 12 Table sugar 200

Tangerine essence is proper amount

The ethylparaben is proper amount

Hydrochloric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 3 to 4

Water adds to 1ml

The preparation technology:

- 18 Batching jar is placed in to the PEG of weigh prescription volume 400, glycerine, ethylparaben, and Fluconazole (smashing 100 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, adds to add the stirring of entrying with the table sugar after the heat of solution and dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 3 to 4 with hydrochloric acid (NaOH), adds tangerine essence mixing at last and gets the Fluconazole oral liquid promptly.

- 24 Embodiment 15 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 20

PEG200 400

Glycerine 20

Albumen sugar is proper amount

- 30 Pineapple essence is proper amount

The ethylparaben is proper amount

Citric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 6

72  
D

The vitamin C is proper amount

Water adds to 1ml

The preparation technology:

- 6     Batching jar is placed in to PEG200, glycerine, the ethylparaben of weigh prescription volume, and Fluconazole (smashing 200 mesh sieves) is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry, vitamin C and the stirring of albumen sugar dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 6 to 7 with citric acid (NaOH), add pineapple essence mixing at last and get the Fluconazole oral liquid promptly.

Embodiment 16 Fluconazole oral liquids

Component weight (milligram ml)

Fluconazole 40

- 12     PEG200 100

PEG400 400

Propylene glycol 20

Albumen sugar is proper amount

The table sugar is proper amount

The strawberry essence is proper amount

- 18     The chocolate essence is proper amount

The benzoic acid is proper amount

Citric acid (NaOH) transfers the Min Ganqi pH sensor to 9

Anhydrous sulphurous acid is proper amount

Water adds to 1ml

The preparation technology:

- 24     Batching jar is placed in to the PEG200 of weigh prescription volume, PEG 400, propylene glycol, benzoic acid, and the Fluconazole raw materials is added after adding the heat of solution to abundant mixing, add after the heat of solution entry, anhydrous sulphurous acid, table sugar and the stirring of albumen sugar dissolve, and transfers the Min Ganqi pH sensor to 8 to 9 with citric acid (NaOH), add chocolate essence, strawberry essence mixing at last and get the Fluconazole oral liquid promptly.

- 30     Embodiment 17: carry out inspection disintegration time limited according to two inspection techniques appendix XA disintegration time limited of chinese pharmacopoeia 2000 year, table 1 is seen to the slaking test result of the softgel preparation of making.

Table 1: medicine slaking test result

73  
25

2 embodiments of embodiment, 3 embodiments, 5 embodiment

1 9 12

Disintegration time limited

7 9 11 10 8 9

(Divide)

6 Embodiment 18: the external discharge test.

The list of references (Gong Lingzhi etc., different formulation content of four producer's Fluconazoles and the Chinese pharmacy magazine of the survey of degree of dissolving out, 2000, 35 (5): 340 to 341; It dissolves out Test data processing comparison of methods pharmacy progress 1999, 23 (2): 117 to 120 sternly to build inscription Fluconazole capsule; Jiangsu pharmacy and clinical research are investigated, 1999, 7 (3): 54 to 55 to the dissolution in vitro degree of yuanjing Fluconazole capsule) go on. result are shown in table 2 .

Table 2, Dissolution test result

Time (branch) 0 10 15 20 25 30

Fluconazole raw materials (dissolving out %) 0 5.3 23.0 35.2 51.8 66.5

Commercially available capsule (dissolving out %) 0 28.6 51.0 67.8 76.9 83.6

Embodiment 7 (dissolving out %) 0 51.3 91.1 99.3 98.8 -

Embodiment 9 (dissolving out %) 0 46.2 90.2 98.2 98.1 -

Embodiment 9 (the Hard capsules, 0 71.0 98.8 99.2 98.7 -

Dissolve out %)

Knowable thereby, the degree of dissolving out of softgel group reached more than 90 % in the time of 15 minutes, and about 50 % are only dissolved out in Fluconazole group, have the significant difference. The degree of dissolving out of hard capsule reached more than 70 % in the time of 5 minutes, faster than softgel group.

Embodiment 19: freeze-thaw test.

Arranging embodiment 7, 9 liquid of making in - 33 °C refrigerators refrigeration 12 hours, taking out and unfreeze later to the room temperature, so the automatic request for repeat (ARFR) is 5 times, and the result shows that it is back, still clear and bright to unfreeze embodiment 7, 9 liquid of making in the room temperature, the influence that the softgel will not received the region of making.

Embodiment 20: oral liquid absorption test:

Relatively oral liquid and the commercially available oral suspension of the invention is in the internal absorbing state of rat. Adopt the blood concentration of 6 rats of HPLC survey, curve during 3P87 pharmacokinetics software match drug. Result: oral liquid group and the t who takes suspension group orally. Be 1.2 hours and 2.6 hours respectively, have obvious difference. The absorption of identification invention oral liquid is fast.

7  
1

—

25  
26

## Claims

- 1, A Fluconazole liquid type composition and preparation, characterized in: the composition is by Fluconazole and diluent or solvent, constitutions such as anti-oxidant, suspending agent, wherein diluent or solvent divide into oil solubility and water-soluble two types, adopt the liquid type Fluconazole of these two types of diluents or solvent preparation, can make softgel.
- 6 liquid type Hard capsules and drops.
- 2, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the specification of softgel and liquid type Hard capsules contains 50 to 200mg of Fluconazole for every, and the concentration of drug is 50mg to 500mg/ml in the drops.
- 3, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the proportion of liquid medicine content does; In the water-soluble matrix, the weight ratio of Fluconazole and diluent is 1: 2 to 1: 500; In the oil solubility matrix, the weight ratio of Fluconazole and diluent is 1: 2 to 1: 500.
- 12
- 4, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, Characterized in: water-soluble solvent is one kind or several kinds of mixtures of polyethylene glycol 200 to 6000, propylene glycol, glycerine, ethanol, tween class, aquatic; During the oil solubility diluent is, the long-chain triglyceride; Anti-oxidant is one kind or several kinds of mixtures in butylated hydroxy anisole (BHA), dibutyl hydroxy toluene (BHT),  $\alpha$ -tocopherol,  $\alpha$ -D- $\alpha$ -tocopherol acetate, the vitamin(e) C palmitate; The suspending agent be polyethylene glycol 800-6000, sapn 20, 40, 60, 65, 80, Tween 20, 40, 60, 65, 80, one kind or several kinds of mixtures in the beeswax.
- 18
- 5, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 4, characterized in in:, the long-chain triglyceride includes bean oil, tea oil, sweet oil, safflower oil, C8 to C10's triglyceride, C8 to C18's aliphatic acid, a kind or several kinds of mixtures in the ethyl oleate.
- 24
- 6, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: the self-emulsifying softgel also can be made to the preparation, and the proportion of the composition of the self-emulsifying softgel is: Fluconazole: propylene glycol: C8 to C10's triglyceride: ethyl oleate: Tween 80: HS15: vitamin E polyethanediol succinate (TPGS) = 1: 1 to 50: 1 to 100: 1 to 50: 1 to 30: 0 to 30: 0 to 30.
- 30
- 7, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 6, characterized in, and: HS15 is polyethylene glycol Methyl 12-hydroxystearate (660 hydroxystearate of polyethylene glycol).
- 8, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 1, characterized in: can add appropriate sweetener, aromatic, anticorrosion, Min Ganqi pH-sensor regulator, stabilizer in adopting the liquid type Fluconazole that water-soluble solvent prepared, can make the oral liquid, the specification is per 1 milliliter and contains 10 to 40mg Fluconazole.
- 36
- 9, The Fluconazole liquid type preparation according to claim 8, Characterized in: the sweetener includes: one kind or several kinds of mixtures in table sugar, albumen sugar, the happy element etc.; Aromatic includes: one kind or several kinds of mixtures in tangerine essence, banana essence, pineapple essence, strawberry essence, butter essence, the chocolate essence etc.; The anticorrosion includes: one kind or several kinds of mixtures in nipagin ester class, the benzoic acid class etc.; The Min Ganqi pH sensor regulator includes: one kind or several kinds of mixtures in hydrochloric acid, NaOH, sodium acetate, acetic acid, phosphate, the citric acid etc., It is 3-9 to adjust the Min Ganqi pH sensor; The stabilizer includes: one kind or several kinds of mixtures in nitrogen gas, anhydrous sulphurous acid
- 42

276

(hydrogen) sodium, vitamin C, dibutyl hydroxy toluene,  $\alpha$ -tocopherol, the  $\alpha$  - D- $\alpha$ -tocopherol acetate etc..

27  
28

# Abstract

Disclosed is a prescription for liquid status of fluconazole and its preparation, wherein the prescription comprises Fluconazole and medicinal findings, the medicinal findings include diluent (orsolvent), anti-oxidant agent and suspension auxiliary agent, the diluent (orsolvent) includes two types of oil-soluble and water-soluble. The liquid form Fluconazole prepared by the two types of diluent (orsolvent) can be prepared into the dosage forms of capsule, liquid type hard capsule and drop pill.