



No. 11-159571- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36
Tra. 11 PATENTE(I/II)
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 43



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N° _____

54. TÍTULO COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL
AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y
MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 9/107

71. SOLICITANTE INNOPHARMAX, INC

DOMICILIO Neihu District Taipei, Taiwan, China

74. APODERADO DILIA MARIA RODRIGUEZ D'ALEMAN

22. BOGOTÁ, D.C. _____



No. 11-159571- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

1

SOLICITUD DE:

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre: **INNOPHARMAX, INC.**

Dirección: 9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, China.

Nacionalidad o domicilio: Taiwa, China,

Lugar de Constitución: China

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre: **DILIA MARÍA RODRÍGUEZ
D'ALEMAN**

Dirección: Carrera 11 No. 86-53, piso 6

Teléfono: 6 181088 Fax: 6350824

E-mail: clarkemodet@clarkemodet.com.co

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒

NIT ☐

C.E. ☐

Otro ☐

Número 41.654.882
TP 20824 CSJ

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: **VER HOJA ANEXA**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/CN2010/000577 Fecha 27 de abril de 2010

Publicación Internacional No. WO 2010/124525 A1 Fecha 04 de noviembre de 2010

6 TÍTULO (54) COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DE UN FARMACO HIDROFÍLICO Y MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA.

7 Clasificación Internacional (51)

A61K 9/107

8 Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen
Estados Unidos de América

(32) Fecha
27 de abril de 2009

(31) Número de Solicitud
61/172.901

9 Comprobante de pago No. 11-109639 // 11-102471 // 11-109667 // 11-102519 // 11-109697

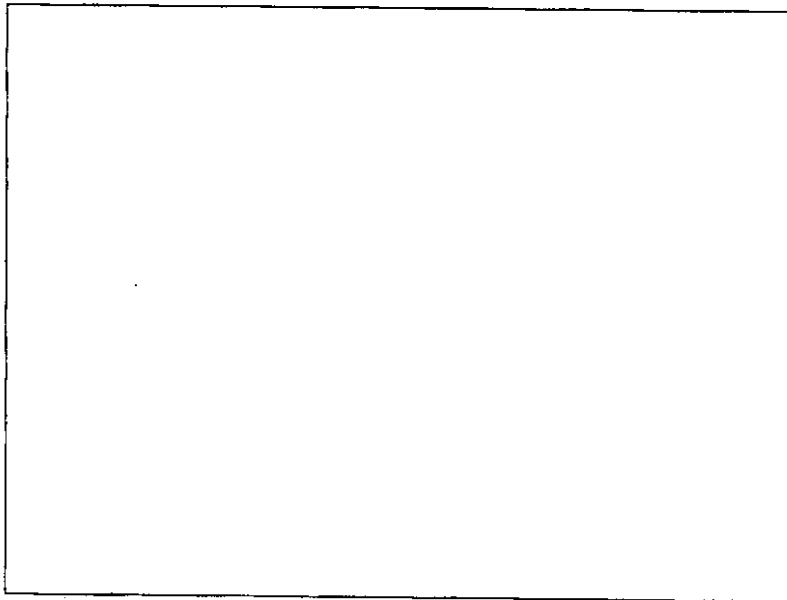
Fecha 09 de noviembre de 2011 // 19 de octubre de 2011.

10

ANEXOS

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☐ Poderes si fuere el caso
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de deposito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE : DILIA MARÍA RODRÍGUEZ D'ALEMAN

FIRMA:

C.C. 41.654.882

T.P. 20824

ANEXO
INVENTORES

- 1.) **HSU, Chang-Shan**
(9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, China);
- 2.) **HAO, Wei-Hua**
(9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, China);
- 3.) **WANG, Jong-Jing**
(9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, China);
- 4.) **LIN, Tsung-Hsin**
(9F. No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, Taiwan 11492, China).

. 000002

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109639

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

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	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	VR. LUNDITARIO	VR. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571-00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

- 000003

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:20

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 102471

Bogotá D.C., Octubre 19 de 2011 - 16:52:33

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	427150172	19/10/2011	66.460.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	100.000.00	100.000.00
				\$100.000.00
=====				

SON: **CIEN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

* 000004

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

, Octubre 19 de 2011 - 16:52:55

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109667

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

RECIBIDO DE : CLARKE MODET

NI 830.008.643

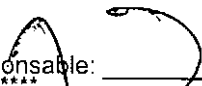
*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

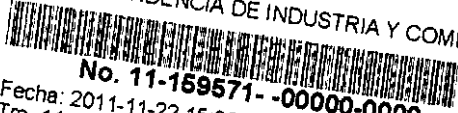
*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	91.000.00	91.000.00
				\$91.000.00
=====				

SON: **NOVENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: 

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-159571- -00000-0000
Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

- 000005

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 105019

Bogotá D.C., Octubre 26 de 2011 - 16:37:02

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	427159961	26/10/2011	51.250.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-09 OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99 OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS	15.000.00	15.000.00
				\$15.000.00

SON: **QUINCE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 11-159571- -00000-0000
Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

000006

Seda Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Octubre 26 de 2011 - 16:37:14

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



RECIBO DE CAJA

No. 11 - 109697

Bogotá D.C., Noviembre 09 de 2011 - 16:56:02

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	325089214	09/11/2011	59.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-09	OTROS SERVICIOS DE PROPIEDAD INDUSTRIAL	99	OTROS SERVICIOS ADMINISTRATIVOS
			10.000.00	10.000.00
				\$10.000.00

SON: **DIEZ MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTE/VII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

000007

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mai: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Noviembre 9 de 2011 - 16:56:22

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

- 5 Se divulga una composición farmacéutica auto-microemulsificante de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente y el método de preparación de esta. La composición comprende un fármaco hidrofílico tal como bendamustina o gemcitabina, solvente, surfactante y vehículo hidrofílico, y tiene buena biodisponibilidad y estabilidad. Dicho vehículo hidrofílico es compatible con la solución del fármaco y el surfactante.

10

000008

TÍTULO DE LA INVENCION

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

5

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.

10

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.

25

[0003] Una técnica llamada "sistema de entrega de fármacos auto-emulsificante/microemulsificante (SEDSS/SMEDDS)" se ha desarrollado en el arte la

. 000009

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:

. 000010

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

5 (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
10 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;

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

[0006] En otro aspecto la invención proporciona un método de preparación de la
composición farmacéutica oral auto-microemulsificante según se estableció antes, que
20 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.

[0007] Las varias implementaciones de la presente invención se describen en
25 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.

. 000011

[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

[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.

[0010] En los dibujos:

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

[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.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[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 en el presente documento, el término "tratamiento" se refiere a la administración de una o más dosis de un agente terapéutico a un sujeto, tal como se describe en el presente documento. El término "tratamiento" se refiere a la administración de una o más dosis de un agente terapéutico a un sujeto, tal como se describe en el presente documento. El término "tratamiento" se refiere a la administración de una o más dosis de un agente terapéutico a un sujeto, tal como se describe en el presente documento.

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 muestra 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;

10

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

25

[0018] Como aquí se usa, en término "cantidad efectiva terapéuticamente" 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

. 000014

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 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 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 propiónico, ácido pirúvico, 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.

[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 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, alendroato, amoxicilina, bendamustina, buspirona, calcitonina, captopril, carboplatin, ciprofloxacina, fluconazol, ácido fólico, gemcitabina, granisetron, hidroclorotiazida, ibandronato, lamivudina, lamotrigina, metformina, metronidazol, niacina, oxaliplatin, oxicodón, hormona paratiroidea (PTH), progesterona, ranitidina, risedronato, rosiglitazona, sumatriptan,

- 000015

timolol maleato, y ácido zoledrónico. 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.

5

[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 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

. 000016

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.

- 5 **[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
- 10 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
- 15 (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, oleoil polioxilglicéridos (tales como Labrafil M1944CS), linoleoil polioxilglicéridos (tales como Labrafil M2125CS), caprilocaproil polioxilglicéridos (tales como Labrasol), derivados polioxietileno del aceite de ricino
- 20 (tales como aceite de ricino hidrogenado PEG 40, Cremofor EL o Cremofor RH), alquiléteres polioxietileno (tales como Brij), ésteres de ácidos grasos y sorbitan (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), lauroil polioxiglicerido (tal como Gelucire® 44/14),
- 25 estearoil polioxigliceridos (tal como Gelucire® 50/13), propileno glicol dicaprilcaprato (tal como Labrafac® PG), propilenoglicol laurato (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).

. 000017

Cualquiera de los 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 oleoil polioxigliceridos. 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 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 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 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 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 limitan a

5 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 del los vehículos hidrofílicos se puede usar solo o en combinación. En cierta implementación de la invención el uno o

10 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 de ciertas combinaciones del(los) solvente(s) y el(los) vehículo(s) hidrofílico(s), por ejemplo

15 (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)

20 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

25 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 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.

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

[0027] En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, Glicerol, PEG, polisorbato, y oleoil polioxigliceridos. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de cerca de 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 oleoil

• 000020

polioxigliceridos están presentes juntos en 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-
 5 microemulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable
 farmacéuticamente, agua, propileno glicol, PEG, polisorbato, y oleoil polioxigliceridos.
 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;
 10 el propileno glicol 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 los oleoil
 polioxigliceridos 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, oleoil polioxigliceridos, 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
 20 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 oleoil polioxigliceridos 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%
 25 (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 **000021**

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.

5

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

10

[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.

20

[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,

25

000022

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 o blanda 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

• 000023

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
5 utilizando un método bien conocido en el arte.

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

Tabla 1

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación I	gemcitabina HCl	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

10 **[0041] 2. Formulación II**

[0042] Primero, 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
15 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 II, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte.

- 000024

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

Tabla 2

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación II	gemcitabina HCl	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 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 en el arte. La Tabla 3 muestra la composición de la Formulación III.

Tabla 3

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación III	gemcitabina HCl	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 M1944 CS	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.

10

. 000026

Tabla 4

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación IV	gemcitabina HCl	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 M1944 CS	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 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

- 000027

Tabla 5

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación V	gemcitabina HCl	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 M1944 CS	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 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 de la Formulación VI.

Tabla 6

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VI	gemcitabina HCl	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 M1944 CS	672	13.40
	Total	5000	100

[0052] 7. Formulación VII

[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 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.

• 000029

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

5

Tabla 7

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VII	gemcitabina HCl	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 M1944 CS	672	13.40
	Total	5000	100

[0055] 8. Formulación VIII

[0056] La gemcitabina clorhidrato (100 mg) se agregó al agua destilada (715 mg), solución de NaOH 4.0N (285 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 A se vertió en la solución B, y se agitó hasta que se obtuvo una solución clara para formar la Formulación VIII, la cual además se hizo en una capsula blanda/dura utilizando un método bien conocido en el arte.

10

15

000030

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

Tabla 8

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VIII	Gemcitabina HCl	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 M1944 CS	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
 10 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
 15 Inst., UK) siguiendo las instrucciones dadas en el manual suministrado por el fabricante. La Tabla 9 muestra los tamaños de partícula de las micro-emulsiones formadas por las composiciones farmacéuticas de la presente invención según se midieron.

• 000031

Tabla 9

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.

- 5 **[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.

10

Tabla 10

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

000032

[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.

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

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

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

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

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°C 75%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-
$$\frac{\text{Cantidad de fármaco hidrofílico en el día 7, 14, 21 o 30}}{\text{Cantidad del fármaco hidrofílico en el día 0}} \times 100\%$$

[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

000035

[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 IV a 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 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 las modificaciones que caigan dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

000036

REIVINDICACIONES

Yo/Nosotros reivindicamos:

Reivindicaciones

5

1. 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.

2. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, la cual forma una emulsión con un tamaño de partícula de menos de cerca de 800 nm cuando dicha composición farmacéutica entre en contacto con un medio acuoso.

3. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, en donde el fármaco hidrofílico es bendamustina o gemcitabina.

4. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, en donde cada uno del 1 o más solventes es capaz de disolver la

000037

de una parte de un fármaco hidrofílico dado o su sal aceptable farmacéuticamente en menos de 100 partes del solvente.

5 5. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante 1, en donde el uno o más solventes se selecciona del grupo que consiste de agua, etanol, polietileno glicol (PEG), isopropanol (IPA), 1,2-propanediol (propileno glicol), glicerol, y ácido acético y cualquier combinación de éstos.

10 6. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante 5, que comprende agua como el solvente.

15 7. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante 1, en donde el uno o más surfactantes se selecciona del grupo que consiste de polisorbato, poloxameros, oleoil polioxilgliceridos, linoleoil polioxilgliceridos, caprilcaproil polioxilgliceridos, derivados polioxietileno del aceite de ricino, alquiléteres polioxietileno, ésteres de ácidos grasos y sorbitan, monooleato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, triglicéridos de cadena media (MCT), oleato de poliglicerilo, lauroil polioxiglicerido, estearoil polioxigliceridos, propileno glicol dicaprilcaprato, propilenoglicol laurato, propileno glicol monolaurato, propileno glicol caprilato y propileno glicol monocaprilato y 20 combinaciones de éstos.

8. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 7, que comprende polisorbato y oleoil polioxigliceridos como surfactantes.

25 9. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, en donde cada uno de los uno o más vehículos hidrofílicos es capaz 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 hidrofílico000038

10. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, en donde el uno o más vehículos hidrofílicos se seleccionan del grupo que consiste de polisorbato, etanol, polietileno glicol (PEG), glicerol, 1,2-propanediol (propileno glicol), propileno carbonato (PC), dietileno glicol monoetiléter, y combinaciones de éstos.

11. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 10, la cual comprende glicerol y PEG como los vehículos hidrofílicos.

12. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 10, la cual comprende propileno glicol y PEG como los vehículos hidrofílicos.

13. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 3, la cual tiene un pH por encima de 4.0.

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

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

16. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, que comprende gemcitabina o su sal aceptable farmacéuticamente, agua, glicerol, PEG, polisorbato, oleoil polioxigliceridos, y TPGS.

- 0000.39

17. Un método para preparar la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante de la reivindicación 1, que comprende mezclar juntos el fármaco hidrofílico o una sal aceptable farmacéuticamente de éste, el uno o más solventes, el
5 uno o más vehículos hidrofílicos y el sistema surfactante para formar la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante.

18. El método de la reivindicación 17, que comprende mezclar el fármaco hidrofílico o una sal aceptable farmacéuticamente de éste con el uno o más solventes y
10 el uno o más primeros vehículos hidrofílicos y además con el sistema surfactante.

15

20

- 000040

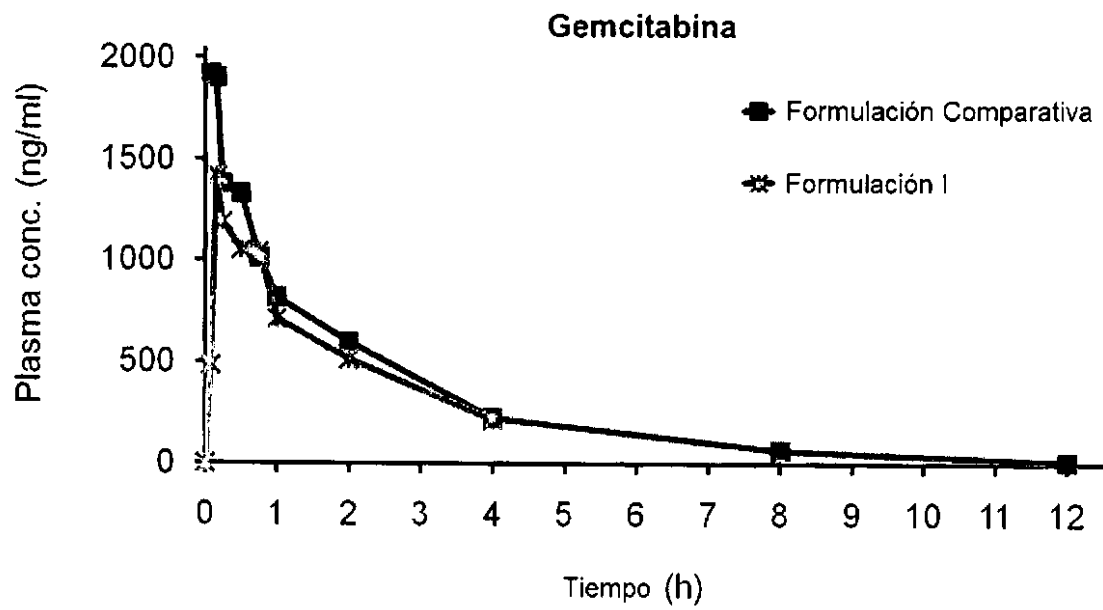


Figura 1

. 000041

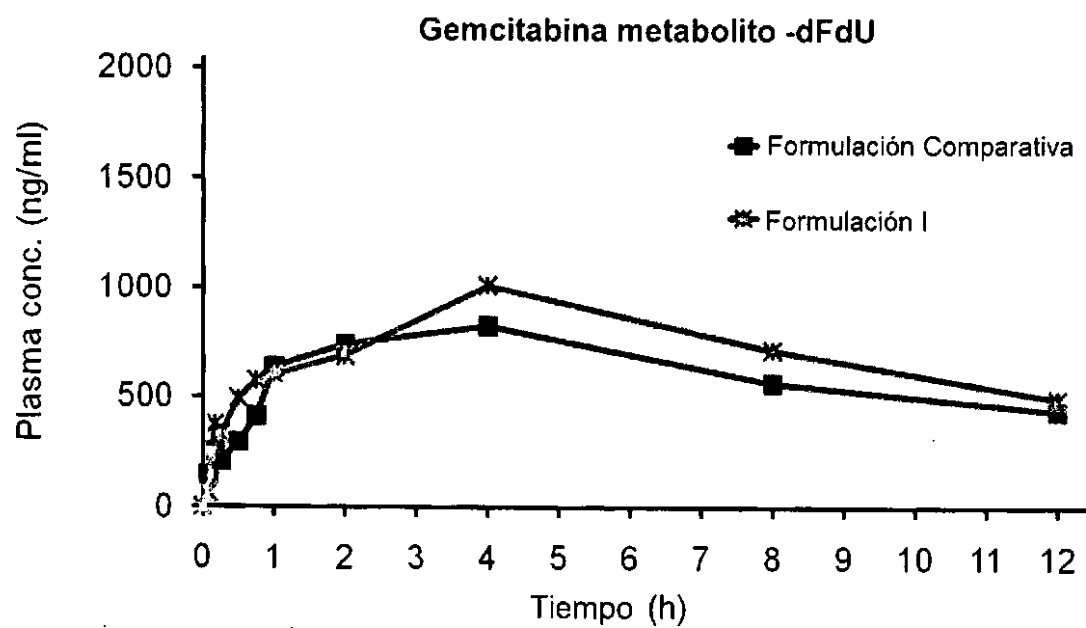


Figura 2

(12) 按照专利合作条约所公布的国际申请

(19) 世界知识产权组织
国际局

(43) 国际公布日
2010 年 11 月 4 日 (04.11.2010)



PCT



(10) 国际公布号
WO 2010/124525 A1

- (51) 国际专利分类号:
A61K 9/107 (2006.01) A61K 31/7068 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01) A61P 35/00 (2006.01)
- (21) 国际申请号: PCT/CN2010/000577
- (22) 国际申请日: 2010 年 4 月 27 日 (27.04.2010)
- (25) 申请语言: 中文
- (26) 公布语言: 中文
- (30) 优先权:
61/172,901 2009 年 4 月 27 日 (27.04.2009) US
- (71) 申请人 (对除美国外的所有指定国): 因华生技制
药股份有限公司 (INNOPHARMAX, INC.)
[CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞光路 478 巷
22 号 9 楼, Taiwan 11492 (CN)。
- (72) 发明人: 及
- (75) 发明人/申请人 (仅对美国): 许长山 (HSU, Chang-Shan) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖区瑞光路
478 巷 22 号 9 楼, Taiwan 11492 (CN)。 郝为华
(HAO, Wei-Hua) [CN/CN]; 中国台湾省台北市内湖
区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan 11492 (CN)。 王
钟靓 (WANG, Jong-Jing) [CN/CN]; 中国台湾省台
北市内湖区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Taiwan 11492
(CN)。 林宗忻 (LIN, Tsung-Hsin) [CN/CN]; 中国
台湾省台北市内湖区瑞光路 478 巷 22 号 9 楼, Tai-
wan 11492 (CN)。

(74) 代理人: 北京连和连知识产权代理有限公司
(LIAN & LIEN IP ATTORNEYS); 中国北京市东长
安街 10 号 3 层, Beijing 100006 (CN)。

(81) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的国家
保护): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB,
GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP,
KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL,
PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV,
SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW。

(84) 指定国 (除另有指明, 要求每一种可提供的地区
保护): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ,
NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), 欧亚 (AM, AZ,
BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧洲 (AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU,
IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT,
RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,
CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)。

根据细则 4.17 的声明:

— 发明人资格(细则 4.17(iv))

本国际公布:

— 包括国际检索报告(条约第 21 条(3))。

(54) Title: SELF MICRO-EMULSIFYING ORAL PHARMACEUTICAL COMPOSITION OF HYDROPHILIC DRUG AND PREPARATION METHOD THEREOF

(54) 发明名称: 亲水性药物之自微乳化医药组合物及其制备

(57) Abstract: A self micro-emulsifying oral pharmaceutical composition of hydrophilic drug or its pharmaceutical acceptable salt and the preparation method thereof are disclosed. The composition comprises hydrophilic drug such as bendamustine or gemcitabine, solvent, surfactant and hydrophilic carrier, and has good bioavailability and stability. Said hydrophilic carrier is compatible with drug solution and surfactant.

(57) 摘要:

一种亲水性药物或其医药上可接受盐的口服自微乳化医药组合物及其制备方法。该组合物包含亲水性药物如吉西他滨或达莫司汀、溶剂、界面活性剂、以及可与该药物溶剂溶液及界面活性剂兼容的亲水性载体。该组合物具有良好的生物利用度和稳定性。

- 000043

WO 2010/124525 A1



No. 11-159571- -00000-0000

Fecha: 2011-11-22 15:39:36 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 43

LISTA DE CHEQUEO
ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES

INVENCIÓN ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCIÓN PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐