

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571-00014-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 40

Industri:
SUPERIN

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-262078-00000-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SOLICITUD PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: COMPOSICION FARMACEUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DEL FARMACO HIDROFILICOESCOGIDO DE ALBUTEROL, BENDAMUSTINA, CAPTOPRIL, CARBOPLATIN, CIPROFLOXACIN, IBANDRONATO, LAMIVUDINA, METFORMINA, NIACINA, OXICODON, RANITIDINA Y SUMATRIPTANY METODO DE PREPARACION DE ESTA.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K 9/107

71. SOLICITANTE: INNOPHARMAX INC

DOMICILIO: Taiwan, China

74. APODERADA SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ

22. BOGOTÁ, D.C.



No. 11-159571-00014-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 40

No. 13-282078-00000-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
CONVERSIÓN, DIVISIÓN Y FUSIÓN DE SOLICITUDES

1. Identificación del Trámite

☐ Conversión☒ División☐ Fusión☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad

2. Datos del solicitante

Persona Natural ☐Persona Jurídica ☒

INNOPHARMAX INC

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

Tipo de empresa

Micro ☐Pequeña ☐Mediana ☐Otra ☐

Documento de identificación:

☐ C.C.☐ C.E.☐ NIT☐ Otro Número

Nacionalidad/País de constitución	Dirección 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

Apellidos y Nombre

C.C. 22.468.787

Documento de identificación

147463 CSJ

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

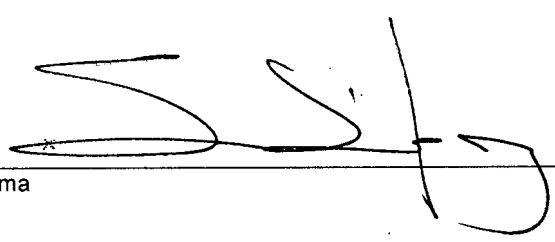
En caso de haber presentado poder general para asuntos que se adelanten ante la Delegatura de Propiedad Industrial, sirvase indicar el número de su radicación o protocolo de poder general

P-4029

4. Datos del trámite		
CONVERSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____	DIVISION Expediente 11-159.571 De: _____ A: _____	FUSION Expediente _____ _____ _____ De: _____ A: _____

5. Comprobante de Pago No.	Fecha
----------------------------	-------

6. Anexos
☐ Comprobante de pago de la tasa para la presentación de la corrección y/o modificación ☐ Poder, si fuere el caso con el que se acredita la representación ☐ Número de documento que ordena la comisión o fusión o división ☐ Documento que contiene la conversión, división o fusión de la solicitud ☐ Copia de la solicitud y sus anexos en formato magnético

7. Firma	
SILVANA MARIA LÓPEZ DÍAZ Nombre y apellidos	 Firma
C.C. 22.468.787	Tarjeta Profesional 147463 CSJ

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	Espacio reservado para el adhesivo de radicación
--	---

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☒ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☐ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL 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			
3	TÍTULO DE LA INVENCION (200 caracteres o espacios máximos)		
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DEL FARMACO HIDROFÍLICOESCOGIDO DE ALBUTEROL, BENDAMUSTINA, CAPTOPRIL, CARBOPLATIN, CIPROFLOXACIN, IBANDRONATO, LAMIVUDINA, METFORMINA, NIACINA, OXICODÓN, RANITIDINA Y SUMATRIPTANY MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA.			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP) A61K 9/107		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL		NOMBRE	IDENTIFICACIÓN
INNOPHARMAX INC			
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN: 9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei, No. TELÉFONO:			
CIUDAD: Taiwan 11492, LUGAR DE CONSTITUCIÓN: China			
PAÍS DE RESIDENCIA: China			
7	INVENTOR (ES)		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1. HSU,		Chang-Shan	China
2. HAO,		Wei-Hua	China
3.WANG,		Jong-Jing	China
4. LIN,		Tsung-Hsin	China
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
DIRECCIÓN		CIUDAD	PAÍS RESIDENCIA
1. 9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei,		Taiwan 11492,	China
2. 9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei,		Taiwan 11492,	China
3. 9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei,		Taiwan 11492,	China
4. 9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihu District Taipei,		Taiwan 11492,	China
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
LÓPEZ DÍAZ		SILVANA MARIA	C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ
DIRECCIÓN Cra. 11 No. 86 – 53, Piso 6 No. TELÉFONO 6181088			
CIUDAD Bogotá, D.C.		CORREO	notificaciones@clarkemodet.com.co.
PAÍS Colombia		ELECTRÓNICO	
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☐ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO
Estados Unidos de América		US	61/172.901
			(32) FECHA AAA/MM/DD
			2009/04/27

2

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.			
☐ SI ☐ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☐ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N° 13-099884 // 13-058447	Fecha 03/10/2013 14/06/2013
16	FIRMA DEL APODERADO :		
SILVANA MARIA LOPEZ DIAZ C.C. 22.468.787 T.P. 147463 CSJ			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica Solicitud Internacional en castellano		Documentación Jurídica	
1. ☒ Descripción N° de folios: 30		9. ☐ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 11		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 2		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☐ Otros, especificar	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

TÍTULO DE LA INVENCION

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA ORAL AUTO-MICROEMULSIFICANTE DEL
FARMACO HIDROFÍLICOESCOGIDO DE ALBUTEROL, BENDAMUSTINA,
5 CAPTOPRIL, CARBOPLATIN, CIPROFLOXACIN, IBANDRONATO,
LAMIVUDINA, METFORMINA, NIACINA, OXICODÓN, RANITIDINA Y
SUMATRIPTANY MÉTODO DE PREPARACIÓN DE ÉSTA.

CAMPO DE LA INVENCION

10
[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

15
[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
20 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
25 gástrica, tales como los fármacos Clase III del
BiopharmaceuticsClassificationSystem (BCS) proporcionados por la U.S. Food y
DrugAdministration. 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.

[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
5 farmacéutica oral auto-microemulsificante que comprende:

(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;

(c) Un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes, dicho
sistema surfactante presenta un valor de balance hidrofílico-lipofílico (HLB) en el
15 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.

[0006] En otro aspecto la invención proporciona un método de preparación de
la composición farmacéutica oral auto-microemulsificante según se estableció
25 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.

[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
5 diferentes implementaciones y reivindicaciones.

[0008] Se cree que una persona de ordinario conocedora del arte donde la presente invención pertenece, puede utilizar la presente invención para ampliar su
10 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.

15 **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.

20

[0010] En los dibujos:

[0011] La Figura 1 muestra los perfiles de las concentraciones en plasma de
25 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.

DESCRIPCIPÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

5 **[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.

10

[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
15 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
20 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
25 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

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 trifluoroacetico 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

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, 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

20

25

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-
 5 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
 10 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
 15 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
 20 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
 25 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 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),
 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.

25

[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.

u

[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).

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 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 una cantidad de cerca de 45.70% (p/p) con base en el peso de la composición farmacéutica.

10

15

[0028] En cierta implementación, la composición farmacéutica auto-microemulsificante de la invención comprende gemcitabina o su sal aceptable 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 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.

20

25

[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

16

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.

10 [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 Formulación I.**

Tabla 1

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación 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

[0041] 2. Formulación II

5 [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 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

10 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.

19

[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
10 (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
15 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.

v

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

21

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

22

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.

23

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.

~

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

5

Tabla 7

	componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación 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. 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

25

[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

26

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.

2x

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.

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

29

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

10

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

[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

31

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.

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

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

5 (a) Una cantidad efectiva terapéuticamente de un fármaco hidrofílico o su sal aceptable farmacéuticamente, en donde el fármaco hidrofílico es seleccionado del grupo que consiste de albuterol, bendamustina, captopril, carboplatin, ciprofloxacina, ibandronato, lamivudina, metformina, niacina, oxicodón, ranitidina y sumatriptán;

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 linoleoilo, polioxilglicéridos de caprilocaproilo, derivados de polioxietileno
20 aceite de ricino, polioxietilenoalquil 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
25 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,

33

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-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, la cual forma una emulsión con un tamaño de partícula menor a 800 nm cuando dicha composición farmacéutica entre en contacto con un medio
10 acuoso.

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

15 4. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 1, que comprende polisorbato y oleoilpolioxigliceridos como surfactantes.

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

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

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

34

8. 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.

9. La composición farmacéutica oral auto-microemulsificante líquida de la reivindicación 8, en donde dicha solución clara como se obtuvo se introduce para llenar una cápsula dura o blanda.

10. 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.

11. 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.

35

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

Se divulga una composición farmacéutica auto-microemulsificante de un fármaco hidrofílico su sal aceptable farmacéuticamente y el método de
5 preparación de esta. La composición comprende un fármaco hidrofílico tal como bendamustina ogemcitabina, 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

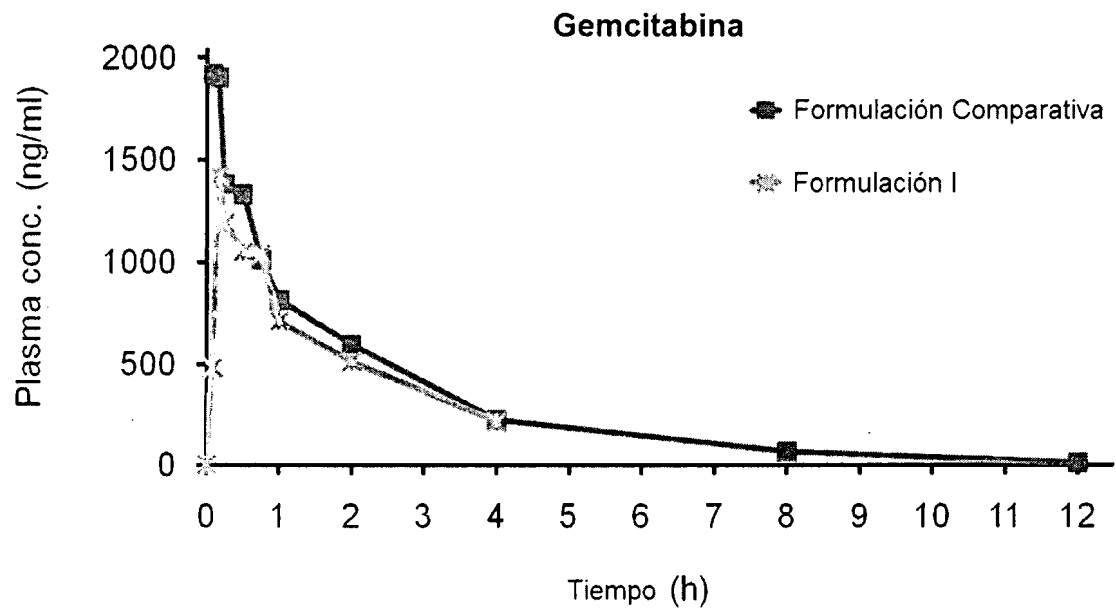


Figura 1

37

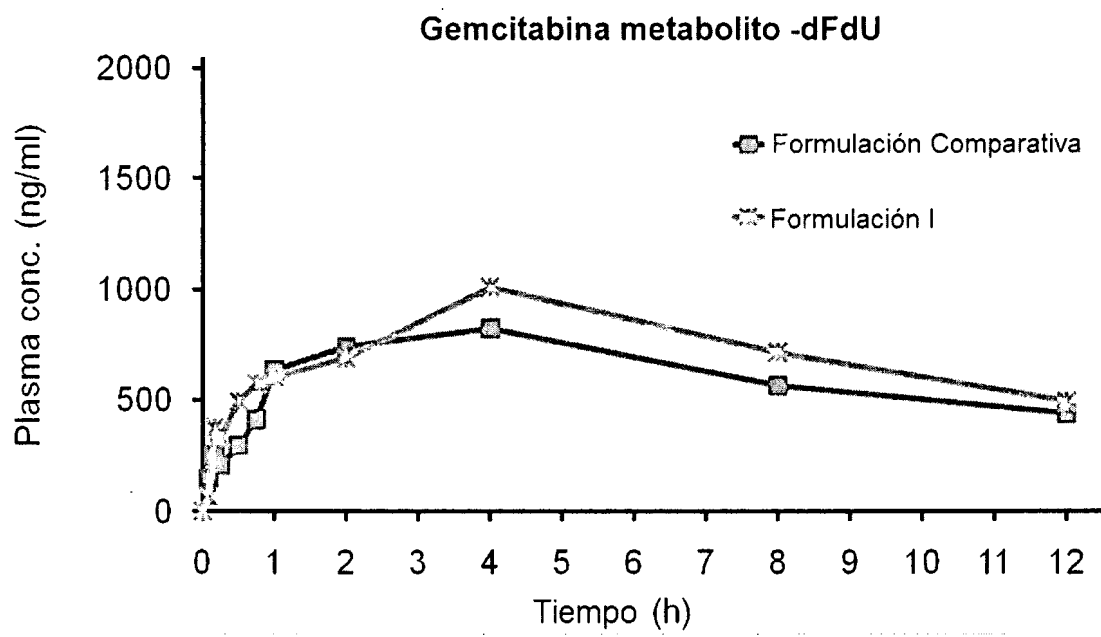


Figura 2

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



RECIBO DE CAJA

No. 13 - 0099884

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.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	2205 DIVISIONAL SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION CONT. DERE	450.000.00	450.000.00
				\$450.000.00

=====

SON: **CUATROCIENTOS CINCUENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-159571- -00014-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO6



No. 13-262078- -00000-0000

Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

39

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

, Octubre 3 de 2013 - 16:51:36

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

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 13 - 0058447
		Bogotá D.C., Junio 14 de 2013 - 15:05:09

RECIBIDO DE : CLARKE MODET NI 830.008.643

*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	54097	05/06/2013		450.000.00
RECIBO DE CA	999999999	54098	05/06/2013		450.000.00

*** Conceptos Pagados ***			
CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION PATENTE UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INIC	30.000.00	30.000.00
			\$30.000.00

SON: **TREINTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 13-262078- -00000-0000
Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 40

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 11-159571- -00014-0000
Fecha: 2013-11-06 15:18:29 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 851 DIVISIONAL Folios: 40

40