

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 831 037**

51 Int. Cl.:

A61K 9/107 (2006.01)

A61K 31/4184 (2006.01)

A61K 31/7068 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.04.2010 E 16159341 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2020 EP 3045165**

54 Título: **Composición farmacéutica oral automicroemulsionante de fármacos hidrófilos y método de preparación**

30 Prioridad:

27.04.2009 US 172901 P

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

07.06.2021

73 Titular/es:

**INNOPHARMAX, INC. (100.0%)
9F., No.22, Lane 478, Rueiguang Rd., Neihs District
Taipei City, Taiwan 11492, TW**

72 Inventor/es:

**HSU, CHANG-SHAN;
HAO, WEI-HUA;
WANG, JONG-JING y
LIN, TSUNG-HSIN**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 831 037 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica oral automicroemulsionante de fármacos hidrófilos y método de preparación

5 CAMPO DE LA INVENCION

[0001] La presente invención está relacionada con una composición farmacéutica oral y automicroemulsionante de fármacos o medicamentos hidrófilos.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

[0002] La administración oral es un modo de administración de fármacos práctico y sencillo para el usuario, tanto en forma sólida como en una suspensión líquida, que sigue siendo predominante en el campo de las tecnologías de administración de fármacos. A pesar de que es posible administrar oralmente muchos tipos de fármacos o medicamentos con una eficacia aceptable, sigue habiendo algunos problemas con algunas clases de fármacos, especialmente aquellos que tienen una buena solubilidad pero se metabolizan ampliamente en el hígado, son expulsados fácilmente por el epitelio intestinal (escasa permeabilidad) o irritan la mucosa gástrica, como los fármacos de Clase III del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (o BCS, por sus siglas en inglés) de la Administración de Medicamentos y Alimentos de EE. UU. (o FDA, por sus siglas en inglés). Por consiguiente, en el caso de estos fármacos o medicamentos, la administración mediante inyección pasa a ser la opción principal para obtener una biodisponibilidad aceptable y una absorción aceptable del medicamento, algo que, sin embargo, conlleva mayores riesgos y gastos y además resulta doloroso para los pacientes.

[0003] En este campo se ha desarrollado una nueva técnica denominada 'sistema de administración de fármacos autoemulsionantes/microemulsionantes' (o 'SEDDS/SMEDDS', por sus siglas en inglés) que proporciona un buen medio o vehículo para mejorar la biodisponibilidad de los fármacos hidrófobos y hacer posible su administración oral. Normalmente, el SEDDS/SMEDDS se compone de aceite, un surfactante, un cosurfactante o solubilizante y un fármaco hidrófobo. El principio subyacente de dicho sistema estriba en que, cuando el SEDDS/SMEDDS entra en contacto con agua, forma espontáneamente microemulsiones de aceite en agua mediante una leve agitación mecánica. En consecuencia, es posible formular o preparar un fármaco o medicamento para que se disuelva en una formulación -con una base líquida- que no contiene una fase acuosa. Después puede introducirse en cápsulas duras o blandas para obtener formulaciones orales sólidas. Tras administrarse oralmente y entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales, la mencionada formulación es capaz de autoemulsionarse inmediatamente en microemulsiones a fin de facilitar la dispersión, la disolución, la estabilidad y la absorción del fármaco, mejorando así la biodisponibilidad del mencionado fármaco. Sin embargo, en el caso de los fármacos hidrófilos, existen limitaciones para que sean adecuados para el SEDDS/SMEDDS. También se ha señalado que otras estrategias conocidas -por ejemplo, liposomas, micropartículas o profármacos- mejoran la biodisponibilidad de los fármacos hidrófilos, tal y como se describe -por ejemplo- en las Patentes de EE. UU. n^{os} 7,220,428, 7,053,076, 7,217,735 y 7,309,696 y en las Publicaciones de PCT n^{os} WO2004/017944 y WO2007/089043. US2003104048 describe y desvela formas de dosificación farmacéutica que comprenden un material de relleno altamente hidrófilo y una carcasa que envuelve o contiene el material de relleno. Generalmente, la carcasa incluye al menos un agente plastificante que proporciona a la misma una plasticidad eficaz. US2004115287 desvela métodos y composiciones para proporcionar agentes hidrófobos activos en una forma biodisponible, lo que incluye la ciclosporina. En un aspecto, puede formularse una composición de ciclosporina que produce una dispersión acuosa que contiene ciclosporina disuelta y no disuelta.

[0004] Por lo tanto, sigue existiendo una necesidad de desarrollar una forma de dosificación oral de fármacos o medicamentos hidrófilos, especialmente una composición farmacéutica oral autoemulsionante con buena biodisponibilidad y estabilidad.

50 BREVE RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica oral automicroemulsionante que puede ser una formulación que contiene gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de aproximadamente un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de aproximadamente un 20,00% (p/p), glicerol y polietilenglicol (PEG) conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 32,30% (p/p), y polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 45,70% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene gemcitabina en una cantidad de aproximadamente un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de aproximadamente un 20,00% (p/p), propilenglicol y polietilenglicol (PEG) en una cantidad de aproximadamente un 32,30% (p/p), y polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato en una cantidad de aproximadamente un 45,70% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene gemcitabina en una cantidad de aproximadamente un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de aproximadamente un 19,8% (p/p), glicerol y polietilenglicol (PEG) conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 31,98% (p/p), polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 45,25% (p/p), y succinato de D- α -tocoferyl polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de aproximadamente un 0,99% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la

composición farmacéutica.

[0006] En otro aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oral automicroemulsionante que puede ser una una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), propilenglicol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de un 19,8% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,08% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 29,90% (p/p), succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de un 0,99% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 31,94% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,31% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 18,03% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,97% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de un 17,85% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,95% (p/p), glicerol de propileno en una cantidad de un 2,08% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 29,90% (p/p), succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de un 0,99% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 31,94% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,31% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 18,26% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,74% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 14,40% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 5,60% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; o una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 14,30% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 5,70% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

[0007] Las diversas realizaciones de la presente invención se describen detalladamente más adelante. Además, se explicarán claramente otras características de la presente invención mediante la siguiente descripción detallada sobre las diferentes realizaciones y reivindicaciones.

[0008] Se cree que una persona con conocimientos comunes en el campo de la presente invención puede hacer uso de la presente invención en su máximo alcance basándose en la descripción que se ofrece en el presente documento, sin que sean necesarias otras ilustraciones o explicaciones adicionales. Por consiguiente, debe entenderse que la siguiente descripción tiene un propósito ilustrativo y no limita en modo alguno el alcance de la presente invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS DIFERENTES VISTAS DE LAS ILUSTRACIONES

[0009] Para ilustrar la presente invención, en las ilustraciones se muestran las realizaciones que se prefieren actualmente. Sin embargo, debe entenderse que la invención no se limita a las realizaciones preferidas que se muestran.

[0010] Así, en las ilustraciones:

La Figura 1 muestra los perfiles de las concentraciones plasmáticas de gemcitabina tras la administración oral e intravenosa.

La Figura 2 muestra los perfiles de las concentraciones plasmáticas de 2',2'-difluorodeoxiuridina (dFdU) tras la administración oral e intravenosa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0011] A menos que se indique lo contrario, los términos técnicos y científicos usados en relación con la presente invención tienen los significados que entienden habitualmente las personas con conocimientos y habilidades comunes en este campo. Tal y como se utilizan en el presente documento, los siguientes términos tienen el significado que se les atribuye, a menos que se especifique lo contrario.

[0012] A menos que el contexto indique lo contrario, los términos singulares incluyen el plural, y los términos plurales incluyen el singular. Los artículos 'un' y 'una' se usan en el presente documento para hacer referencia a uno o más de uno (es decir, al menos uno) de los objetos gramaticales del artículo. Por ejemplo, 'un elemento' significa 'un elemento o más de un elemento'.

[0013] Se desvela una composición farmacéutica oral automicroemulsionante de un fármaco o medicamento hidrófilo que, además del fármaco hidrófilo, comprende uno o más solventes para disolver el fármaco hidrófilo y formar una solución de fármaco(s)-solvente(s) y un sistema surfactante que comprende uno o más surfactantes que presentan un equilibrio hidrófilo-lipofílico (HLB, por sus siglas en inglés) con un valor de entre alrededor de 8 y alrededor de 17, y también comprende uno o más vehículos o portadores hidrófilos que son compatibles con la mencionada solución de fármaco(s)-solvente(s) y el mencionado sistema surfactante. La composición farmacéutica oral autoemulsionante de acuerdo con la presente invención presenta una excelente biodisponibilidad del fármaco mediante administración oral que es comparable a la biodisponibilidad del fármaco mediante inyección intravenosa.

[0014] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'automicroemulsionante' describe una formulación que, al entrar en contacto con un medio acuoso (por ejemplo, al mezclarse con agua), produce una fina emulsión de aceite-agua. Al entrar en contacto con un medio acuoso, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención puede formar una emulsión con unas partículas con un tamaño promedio de menos de 800 nm, menos de 400 nm, menos de 200 nm o menos de 100 nm. Al entrar en contacto con un medio acuoso, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención puede formar una emulsión con unas partículas con un tamaño promedio de alrededor de 10 nm.

[0015] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'cantidad terapéuticamente eficaz' hace referencia a una dosis del fármaco que es eficaz a la hora de proporcionar un efecto terapéutico, particularmente una dosis del fármaco que, tras absorberse en el cuerpo a través de las paredes del tracto gastrointestinal (GI), proporciona una concentración del fármaco en la sangre que es eficaz a la hora de proporcionar un efecto terapéutico en el órgano seleccionado. Las personas versadas en este campo comprenderán que las cantidades de fármaco presentes en la composición varían dependiendo de cada caso o situación particular, incluyendo -pero sin limitarse a- la variedad y la forma de dosificación del fármaco y el tamaño, la edad y el estado o condición del sujeto.

[0016] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'sal farmacéuticamente aceptable' incluye -pero no se limita a- las sales de adición ácidas que básicamente conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres. Estas sales de adición ácidas pueden formarse con ácidos inorgánicos como ácido clorhídrico, ácido hidrobromico -o ácido bromhídrico-, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, y con ácidos orgánicos como ácido acético, ácido propiónico, ácido pirúvico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido trifluoroacético y similares.

Tal y como se utiliza(n) en el presente documento, el (los) solvente(s) incluye(n) -pero no se limita(n) a- agua, etanol, polietilenglicol (PEG), isopropanol (IPA), 1,2-propanodiol (propilenglicol), glicerol y ácido acético. En una realización, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención contiene agua como solvente.

[0017] Los surfactantes que se pueden usar en la presente invención pueden ser surfactantes catiónicos, surfactantes aniónicos o surfactantes no iónicos. Los ejemplos de surfactantes incluyen -pero no se limitan a- polisorbato, poloxámeros, polioxilglicéridos de oleoil (como Labrafil M1944CS), polioxilglicéridos de linoleoil (como Labrafil M2125CS), polioxilglicéridos de caprilcaproil (como Labrasol), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (como aceite de ricino hidrogenado PEG 40, Cremophor EL o Cremophor RH), éteres de alquilo de polioxietileno (como Brij), ésteres de ácidos grasos de sorbitano (como Spans), monooleato de glicerilo (como PECEOL®), monolinoleato de glicerilo (como Maisine® 35-1), triglicéridos de cadenas medias (MCT), oleato de poliglicerilo (como Plurol® Oleique CC497), polioxilglicérido de lauroil (como Gelucire® 44/14), polioxilglicéridos de estearoil (como Gelucire® 50/13), dicaprilcaprato de propilenglicol (como Labrafac® PG), laurato de propilenglicol (como Lauroglycol® FCC), monolaurato de propilenglicol (como Lauroglycol® 90), caprilato de propilenglicol (como Capryol PGMC) y monocaprilato de propilenglicol (como Capryol 90).

[0018] Tal y como se utiliza en el presente documento, el término 'compatible' quiere decir que los -uno o más- vehículos o portadores hidrófilos pueden mezclarse o dispersarse con la solución de fármaco-solvente y el sistema surfactante mencionados anteriormente para formar una solución estable y homogénea. Más particularmente, cada uno de los -uno o más- portadores hidrófilos que se utilizan en la presente invención son capaces de disolver aproximadamente 1 parte de un fármaco hidrófilo dado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en aproximadamente 10-10000 partes del portador hidrófilo. Más particularmente, los -uno o más- portadores hidrófilos que se utilizan en la presente invención pueden seleccionarse de un grupo que consta de (a) un primer portador

hidrófilo capaz de disolver aproximadamente 1 parte de un fármaco hidrófilo dado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en aproximadamente 10-30 partes del primer portador hidrófilo (soluble); (b) un segundo portador hidrófilo capaz de disolver aproximadamente 1 parte de un fármaco hidrófilo dado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en aproximadamente 30-100 partes del segundo portador hidrófilo (moderadamente soluble); (c) un tercer portador hidrófilo capaz de disolver aproximadamente 1 parte de un fármaco hidrófilo dado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en aproximadamente 100-1000 partes del tercer portador hidrófilo (ligeramente soluble); (d) un cuarto portador hidrófilo capaz de disolver aproximadamente 1 parte de un fármaco hidrófilo dado o de una sal farmacéuticamente aceptable de este en aproximadamente 1000-10000 partes del cuarto portador hidrófilo (muy ligeramente soluble); y (e) cualquier combinación de estos. Los ejemplos de los portadores hidrófilos que se usan en la presente invención incluyen -pero no se limitan a- el polisorbato, el etanol, el polietilenglicol (PEG), como PEG200, PEG300, PEG400, PEG600, PEG 1000, PEG2000, PEG3000, PEG4000, PEG6000 o PEG8000, el glicerol, el 1,2-propanodiol (propilenglicol), el carbonato de propileno (PC) y el éter monoetílico de dietilenglicol (como Transcutol® HP).

[0019] Asimismo, en algunos casos, puede ser particularmente ventajoso utilizar ciertas combinaciones de solvente(s) y portador(es) hidrófilo(s), por ejemplo un tercer o un cuarto portador hidrófilo, un segundo solvente en combinación con un tercer portador hidrófilo, un tercer solvente en combinación con un segundo o un tercer portador hidrófilo, o un cuarto solvente en combinación con un tercer portador hidrófilo. Además, los solventes y los portadores hidrófilos están presentes conjuntamente en una cantidad de entre aproximadamente un 25% y aproximadamente un 65% (p/p), más particularmente entre aproximadamente un 40% y aproximadamente un 60% (p/p) y, aún más particularmente, aproximadamente un 50% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica de la invención. Más específicamente, los solventes y los portadores hidrófilos están presentes con un ratio o proporción de entre aproximadamente 1:0,1 y aproximadamente 1:9 en peso de la composición farmacéutica de la presente invención. Más específicamente, si la composición farmacéutica de la invención es una solución oral, los solventes y los portadores hidrófilos están presentes con un ratio o proporción de entre aproximadamente 1:0,1 y aproximadamente 1:2 en peso de la composición farmacéutica de la invención; y si la composición farmacéutica de la invención está en forma de cápsula, los solventes y los portadores hidrófilos están presentes con un ratio o proporción de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:9 en peso de la composición farmacéutica de la invención. Por otra parte, los portadores hidrófilos y el sistema surfactante están presentes conjuntamente en una cantidad de entre aproximadamente un 50% y aproximadamente un 95% (p/p), más particularmente de entre aproximadamente un 65% y aproximadamente un 85% (p/p) y, aún más particularmente, de aproximadamente un 75% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica de la invención. Más específicamente, los portadores hidrófilos y el sistema surfactante están presentes con un ratio o proporción de entre aproximadamente 1:0,3 y aproximadamente 1:32,5, más específicamente de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 1:20 y, aún más específicamente, de aproximadamente 1:1,5 en peso de la composición farmacéutica de la invención.

[0020] Los solventes, los portadores hidrófilos y el sistema surfactante pueden estar presentes con un ratio o proporción de aproximadamente 2:3:4,5 en peso de la composición farmacéutica de la invención.

[0021] Asimismo, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención puede incluir -opcionalmente- otros componentes como un antioxidante, por ejemplo succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS).

[0022] En una realización, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención contiene gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, agua, glicerol, PEG, polisorbato y polioxilglicéridos de oleoílo. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de aproximadamente un 2,00% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 20,00% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el glicerol y el PEG están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 32,30% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; y el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleoílo están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 45,70% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica.

[0023] En una realización, la composición farmacéutica autoemulsionante de la invención contiene gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, agua, propilenglicol, PEG, polisorbato y polioxilglicéridos de oleoílo. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de aproximadamente un 2,00% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 20,00% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el propilenglicol y el PEG están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 32,30% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; y el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleoílo están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 45,70% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica.

[0024] En una realización, la composición farmacéutica autoemulsionante de la invención contiene gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta, agua, glicerol, PEG, polisorbato, polioxilglicéridos de oleoílo y TGPS. En un ejemplo específico, la gemcitabina está presente en una cantidad de aproximadamente un 1,98% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el agua está presente en una cantidad de aproximadamente un 19,8% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; el glicerol y el PEG están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 31,98% (p/p), basándose en el peso de la composición

farmacéutica; el polisorbato y los polioxilglicéridos de oleoiló están presentes conjuntamente en una cantidad de aproximadamente un 45,25% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica; y el TGPS está presente en una cantidad de aproximadamente un 0,99% (p/p), basándose en el peso de la composición farmacéutica.

[0025] Asimismo, opcionalmente, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención se ajusta o regula para que tenga un pH superior a la constante de disociación (pKa) del fármaco hidrófilo que contiene a fin de aumentar la estabilidad durante su almacenamiento. Además, la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención que contiene gemcitabina puede ajustarse para que tenga un pH superior a 4.0, por ejemplo, un pH de 4-5, 5-6, 6-7 o 7-8.

[0026] La composición farmacéutica automicroemulsionante de acuerdo con la presente invención presenta una excelente biodisponibilidad del fármaco mediante administración oral que es comparable a la biodisponibilidad del fármaco mediante inyección intravenosa. En un ejemplo específico, la composición farmacéutica autoemulsionante de acuerdo con la presente invención presenta una biodisponibilidad relativa de aproximadamente un 89% mediante administración oral, en comparación con la formulación convencional mediante inyección (ver el Ejemplo 4 de más adelante).

[0027] Asimismo, la composición farmacéutica automicroemulsionante de acuerdo con la presente invención también presenta una buena estabilidad durante su almacenamiento, lo que significa particularmente que no se produce una separación de fases considerable, ni una precipitación de material, ni un cambio de textura ni la degradación de un ingrediente activo contenido en la composición durante un período de almacenamiento determinado. El término 'ninguna degradación considerable de un ingrediente activo contenido en la composición' quiere decir que la cantidad de ingrediente activo que se pierde en la composición farmacéutica de la invención tras almacenarse durante un período de tiempo determinado es inferior a un 20%, preferiblemente, inferior a un 10% y, más preferiblemente, inferior a un 5% de la cantidad original de ingrediente activo presente en la composición farmacéutica.

[0028] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden administrarse oralmente en cualquier forma de dosificación oralmente aceptable, incluyendo -pero sin limitarse a- cápsulas, comprimidos, polvos o gránulos revestidos, que pueden contener excipientes farmacéuticos que son muy conocidos en este campo, como aglutinantes, rellenos, rellenos/aglutinantes, adsorbentes, agentes humectantes, desintegrantes, lubricantes y similares, según sea necesario.

[0029] En una realización de la invención, la composición farmacéutica está envuelta en una cápsula -dura o blanda- sellada. Normalmente, la cápsula es de las que se disuelven en una zona o región particular del tracto gastrointestinal liberando sus contenidos en ella. Un ejemplo de estas cápsulas es una cápsula de gelatina dura o blanda con recubrimiento entérico. El recubrimiento o revestimiento entérico, tal y como se conoce, es un revestimiento con una sustancia o combinación de sustancias que resiste la disolución en los fluidos gástricos pero se desintegra en el intestino.

[0030] En los ejemplos de más adelante, la composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse mezclando gemcitabina con los -uno o más- solventes, los portadores hidrófilos y el sistema surfactante utilizando cualquier método estándar que se usa habitualmente en este campo en relación con la presente divulgación.

[0031] A continuación describiremos la presente invención más específicamente tomando como referencia las siguientes realizaciones, que se proporcionan con fines ilustrativos y no limitativos.

Ejemplo 1: preparación de las composiciones farmacéuticas autoemulsionantes de la invención

1. Formulación I

[0032] Se añadió clorhidrato de gemcitabina (100 mg) a agua destilada (1000 mg), glicerol (105 mg) y PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente Tween 80 (1613 mg) y Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación I, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo.

[0033] La Tabla 1 muestra la composición de la Formulación I.

Tabla 1

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación I; pH 1-2; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	1000	20,00
	Glicerol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100,00

5 2. Formulación II

10 **[0034]** En primer lugar, el clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (1000 mg), el propilenglicol (105 mg) y el PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación II, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo.

15 **[0035]** La Tabla 2 muestra la composición de la Formulación II.

Tabla 2

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación II; pH 1-2; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	1000	20,00
	Propilenglicol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100,00

20 3. Formulación III

25 **[0036]** El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (1000 mg), el glicerol (105 mg), el PEG 400 (1510 mg) y el TPGS (50 mg), y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación III, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo. La Tabla 3 muestra la composición de la Formulación III.

Tabla 3

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación III; pH 1-2; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	1,98
	Agua	1000	19,80
	Glicerol	105	2,08
	PEG 400	1510	29,90
	TPGS	50	0,99
	Tween 80	1613	31,94
	Labrafil M1944 CS	672	13,31
	Total	5050	100,00

5 4. Formulación IV

10 **[0037]** El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (901,3 mg), la solución de NaOH de 4,0 N (98,7 mg), el glicerol (105 mg) y el PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación IV, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo. La Tabla 4 muestra la composición de la Formulación IV.

Tabla 4

15

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación IV; pH 5-6; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	901,3	18,03
	NaOH de 4,0 N	98,7	1,97
	Glicerol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100,00

5. Formulación V

20 **[0038]** El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (901,3 mg), la solución de NaOH de 4,0 N (98,7 mg), el propilenglicol (105 mg), el PEG 400 (1510 mg) y el TPGS (50 mg), y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación V, que posteriormente se convirtió en una

cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo. La Tabla 5 muestra la composición de la Formulación V.

Tabla 5

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación V; pH 5-6; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	1,98
	Agua	901,3	17,85
	NaOH de 4,0 N	98,7	1,95
	Propilenglicol	105	2,08
	PEG 400	1510	29,90
	TPGS	50	0,99
	Tween 80	1613	31,94
	Labrafil M1944 CS	672	13,31
	Total	5050	100

6. Formulación VI

- 10 **[0039]** El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (913,28 mg), la solución de NaOH de 4,0 N (86,72 mg), el glicerol (105 mg) y el PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta
- 15 obtener una solución clara para formar la Formulación VI, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo. La Tabla 6 muestra la composición de la Formulación VI.

Tabla 6

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VI; pH 4-5; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	913,28	18,26
	NaOH de 4,0 N	86,72	1,74
	Glicerol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100

7. Formulación VII

[0040] El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (720,21 mg), la solución de NaOH de 4,0 N (279,79 mg), el glicerol (105 mg) y el PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación VII, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo.

[0041] La Tabla 7 muestra la composición de la Formulación VII.

Tabla 7

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VII; pH 6-7; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	720,21	14,40
	NaOH de 4,0 N	279,79	5,60
	Glicerol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100

8. Formulación VIII

[0042] El clorhidrato de gemcitabina (100 mg) se añadió al agua destilada (715 mg), la solución de NaOH de 4,0 N (285 mg), el glicerol (105 mg) y el PEG 400 (1510 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar la Solución A. En otro recipiente, se mezclaron homogéneamente el Tween 80 (1613 mg) y el Labrafil M1944CS (672 mg) para formar la Solución B. Después, la Solución A se vertió en la Solución B y se agitó hasta obtener una solución clara para formar la Formulación VIII, que posteriormente se convirtió en una cápsula dura/blanda utilizando un método muy conocido en este campo.

[0043] La Tabla 8 muestra la composición de la Formulación VIII.

Tabla 8

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación VIII; pH 7-8; HLB de los surfactantes (11,76)	HCl de gemcitabina	100	2,00
	Agua	715	14,30
	NaOH de 4,0 N	285	5,70
	Glicerol	105	2,10
	PEG 400	1510	30,20
	Tween 80	1613	32,30
	Labrafil M1944 CS	672	13,40
	Total	5000	100,00

Ejemplo 2: medición del tamaño de las partículas de las composiciones farmacéuticas autoemulsionantes de la invención

[0044] Se midió el tamaño de partícula de las gotitas de microemulsión de las Formulaciones I a VIII. En pocas palabras, se vertieron 250 ml de agua destilada en un mini-recipiente de disolución y se calentaron hasta 37° C. Cuando la temperatura alcanzó 37° C, se añadieron al recipiente 0,25 ml de la formulación que se iba a analizar. La mezcla se agitó con una paleta a 100 rpm durante 10 minutos. Después de 10 minutos, se transfirió aproximadamente 1 ml de la mezcla a una cubeta de muestras y después se midió el tamaño de partícula de las gotitas de microemulsión utilizando Zetasizer (Zetasizer Nano-ZS, Malvern Inst., Reino Unido) y siguiendo las instrucciones de los manuales proporcionados por el fabricante. La Tabla 9 muestra los tamaños de partícula que se midieron de las microemulsiones formadas mediante las composiciones farmacéuticas de la presente invención.

Tabla 9

Tamaño de partícula de las gotitas (promedio-Z: 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

Ejemplo 3: preparación de una formulación comparativa para inyección

[0045] Se añadió clorhidrato de gemcitabina (53 mg) a una solución salina normal (4947 mg) y se agitó hasta que se disolvió completamente para formar una formulación comparativa (5000 mg). La Tabla 10 muestra la composición de la formulación comparativa.

Tabla 10

	Componente	Peso (mg)	Porcentaje (%)
Formulación comparativa (en polvo, forma de dosificación: inyección intravenosa)	HCl de gemcitabina	53	1,06%
	Agua	4947	98,94%
	Total	5000	100,00%

Ejemplo 4: Bioensayo

[0046] La Formulación I (1 mg/kg), tal y como se había preparado en el Ejemplo 1, se administró a un perro de la raza beagle a través de una sonda de alimentación; y la formulación comparativa (1 mg/kg), tal y como se había preparado en el Ejemplo 3, se administró a otro perro de la raza beagle a través de una inyección intravenosa. Se recogió sangre de los perros 5, 10, 15, 30 y 45 minutos después de la administración y 1, 2, 4, 8 y 12 horas después de la administración, respectivamente. La sangre recogida se pasó a un tubo con un terminador de reacción y un anticoagulante y, posteriormente, la mezcla se centrifugó para obtener el plasma. Se analizaron la gemcitabina y su metabolito principal mediante LC/MS/MS (espectrometría de masas por cromatografía líquida). Las Figuras 1 y 2 y las Tablas 11 y 12 muestran los resultados del bioensayo.

Tabla 11: análisis de modelos no compartimentales de los parámetros farmacocinéticos de gemcitabina plasmática

Vía o ruta	<u>Inyección intravenosa</u>	<u>Administración oral</u>
Formulaciones (1 mg/kg)	Formulación comparativa	Formulación I
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 de modelos no compartimentales de los parámetros farmacocinéticos de dFdU plasmático

Vía o ruta	<u>Inyección intravenosa</u>	<u>Administración oral</u>
Formulación (1 mg/kg)	Formulación comparativa	Formulación I
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

[0047] Los resultados muestran que la gemcitabina puede absorberse bien en animales mediante la administración oral de la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención. La biodisponibilidad relativa de la composición farmacéutica automicroemulsionante de la presente invención es de aproximadamente un 89% (3,22/3,60) en comparación con la formulación comparativa mediante inyección intravenosa. Además, el perfil

plasmático del dFdU de la composición farmacéutica automicroemulsionante de la invención es similar al de la formación comparativa, lo cual indica que hay menos efectos metabólicos de primer paso en comparación con las demás formulaciones orales de gemcitabina de la técnica anterior en este campo. Por primera vez, la presente invención proporciona una composición farmacéutica automicroemulsionante de gemcitabina con una biodisponibilidad comparable a la de las formulaciones convencionales mediante inyección intravenosa, tal y como se hace en este campo.

Ejemplo 4: método de prueba de estabilidad

[0048] Las Formulaciones I a VIII se sometieron a una prueba o test de estabilidad que puede realizarse basándose en un método convencional muy conocido en este campo. En pocas palabras, aproximadamente 2 g de la formulación se añadieron a un vial (4 ml) que después se rellenó con nitrógeno y se selló con un septo o tabique de teflón y una tapa de aluminio. Posteriormente, los viales sellados se depositaron en una cámara de humedad y temperatura constantes (25° C, 60% de HR; o 40° C, 75% de HR) durante al menos 30 días. En cada punto temporal, se retiraron algunos de los viales y las muestras que contenían se vertieron en un matraz volumétrico (100 ml). Las muestras residuales se eluyeron con agua destilada y también se recogieron en el matraz. Por último, el matraz se rellenó con agua hasta 100 ml. Después se realizó un análisis de HPLC para determinar la cantidad (p) de gemcitabina en las muestras recogidas en el matraz. La tasa de degradación (%) de la gemcitabina se calculó de la siguiente manera:

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

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

		Formulaciones							
		I (pH 1-2)	II (pH 1-2)	III (pH 1-2)	IV (pH 5-6)	V (pH 5-6)	VI (pH 4-5)	VII (pH 6-7)	VIII (pH 7-8)
Tiempo	Condición	Tasa de degradación (%)							
Día 7	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%
Día 14	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%
Día 21	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
Día 30	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 de 25° C y un 60% de humedad relativa. La condición 2 es de 40° C y un 75% de humedad relativa. ND significa 'no determinado/a'									

[0049] Según los resultados, las Formulaciones I a VIII de la invención presentan una alta estabilidad a temperatura ambiente (25° C) durante al menos 30 días (una tasa de degradación inferior a un 10%) y, entre ellas, las Formulaciones IV a VIII (pH superior a 4) presentan una alta estabilidad a 40° C durante al menos 30 días (una tasa de degradación inferior a un 10%).

[0050] La presente invención no se limita a las realizaciones específicas que se han descrito en el presente documento, y quedan reservados todos los derechos respecto a las realizaciones ilustradas y a todas las

modificaciones que entren dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica oral automicroemulsionante, que se selecciona de un grupo que se compone de:

- 5 (i) una formulación que contiene o comprende gemcitabina o una sal farmacéuticamente aceptable de esta en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), glicerol y polietilenglicol (PEG) conjuntamente en una cantidad de un 32,30% (p/p), y polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato conjuntamente en una cantidad de un 45,70% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 10 (ii) una formulación que contiene gemcitabina en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), propilenglicol y polietilenglicol (PEG) en una cantidad de un 32,30% (p/p), y polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato en una cantidad de un 45,70% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; y
- 15 (iii) una formulación que contiene gemcitabina en una cantidad de un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de un 19,8% (p/p), glicerol y polietilenglicol (PEG) conjuntamente en una cantidad de un 31,98% (p/p), polioxilglicéridos de oleoil y polisorbato conjuntamente en una cantidad de un 45,25% (p/p), y succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de un 0,99% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.

20 2. Una composición farmacéutica oral automicroemulsionante, que se selecciona de un grupo que se compone de:

- (i) una formulación que comprende o contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 25 (ii) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 20,00% (p/p), propilenglicol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 30 (iii) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de un 19,8% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,08% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 29,90% (p/p), succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de un 0,99% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 31,94% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,31% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 35 (iv) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 18,03% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,97% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 40 (v) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 1,98% (p/p), agua en una cantidad de un 17,85% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,95% (p/p), glicerol de propileno en una cantidad de un 2,08% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 29,90% (p/p), succinato de D- α -tocoferil polietilenglicol 1000 (TGPS) en una cantidad de un 0,99% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 31,94% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,31% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 45 (vi) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 18,26% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 1,74% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica;
- 50 (vii) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 14,40% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 5,60% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica; y
- 55 (viii) una formulación que contiene clorhidrato de gemcitabina (HCl de gemcitabina) en una cantidad de un 2,00% (p/p), agua en una cantidad de un 14,30% (p/p), NaOH de 4,0 N en una cantidad de un 5,70% (p/p), glicerol en una cantidad de un 2,10% (p/p), PEG 400 en una cantidad de un 30,20% (p/p), Tween 80 en una cantidad de un 32,30% (p/p), y Labrafil en una cantidad de un 13,40% (p/p), de manera que los valores porcentuales (%) (p/p) se basan en el peso total de la composición farmacéutica.
- 60
- 65

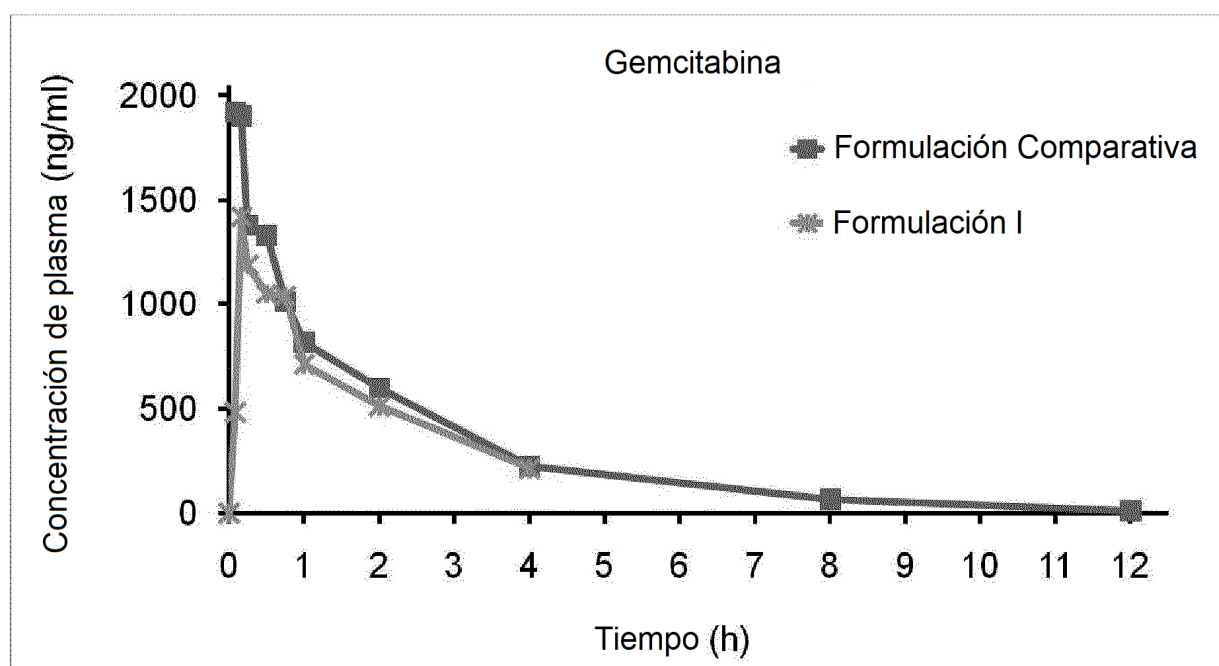


Figura 1

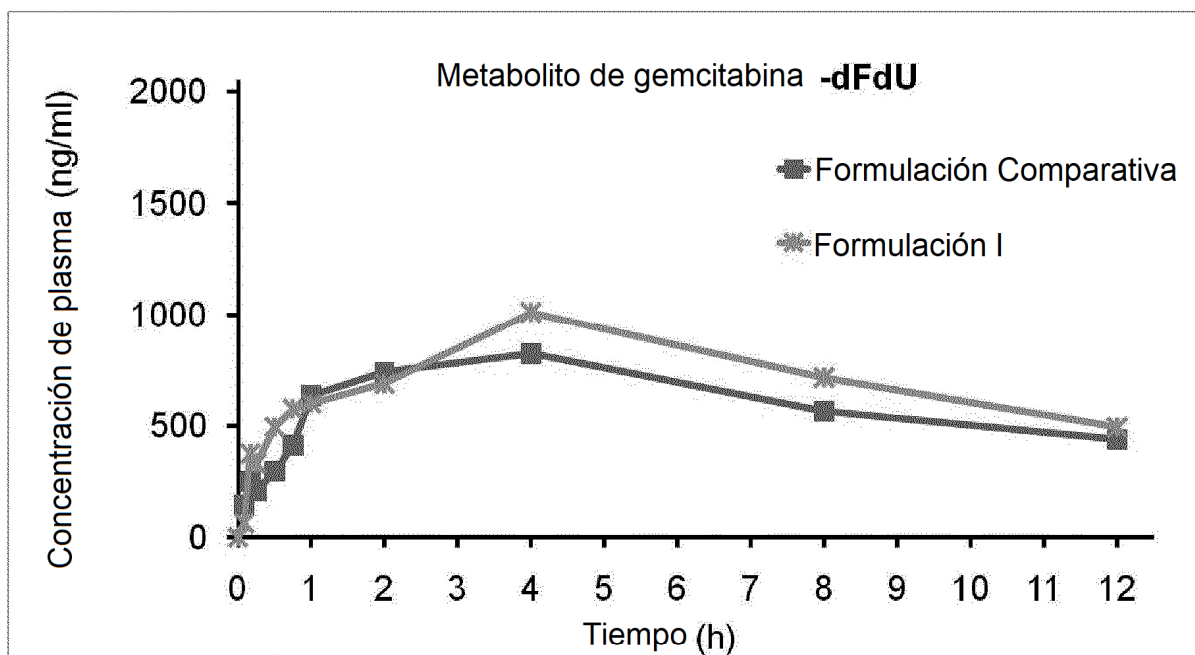


Figura 2