



NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **308985**

(13) B1

(51) Int Cl⁷ A 61 K 31/496, 9/08, 47/40, 47/10

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19961233	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1994.09.22, PCT/EP94/03169
(22) Inng. dag	1996.03.27	(85) Videreføringsdag	1996.03.27
(24) Løpedag	1994.09.22	(30) Prioritet	1993.09.30, US, 129504
(41) Alm. tilgj.	1996.03.27		
(45) Meddelt dato	2000.11.27		

(71) Patenthaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, BE
(72) Oppfinner	Marc Karel Josef François, Brussel, BE
	Willy Maria Albert Carlo Dries, Merksplas, BE
(74) Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, 0259 Oslo

(54) **Benevnelse** **Orale formuleringer av et antifungalt middel**

(56) **Anførte publikasjoner** HOSTETLER ET AL.: ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, FEB. 1992, S. 477-480
NO 943450, WO 9319061, US 4916134

(57) **Sammendrag** Følgende oppfinnelse vedrører en formulering for oral administrasjon omfattende et antifungalt middel, en tilstrekkelig mengde et cyclodekstrin eller et derivat derav, et vandig surt medium som flytende hovedbærerstoff og et alkoholisk ko-løsningsmiddel. Tilsetning av ett eller flere farmasøytisk akseptable søtningsstoffer og ett eller flere farmasøytisk akseptable aromastoffer til dette gir smaksmessig akseptable orale formuleringer. En fremgangsmåte for fremstilling av slike formuleringer og farmasøytiske doseringsformer omfattende nevnte formuleringer.

Foreliggende oppfinnelse vedrører nye formuleringer med antifungale midler som har lav oppløselighet i vandige medier, en fremgangsmåte ved fremstilling av nevnte formuleringer og vandig løsning for oral administrasjon omfattende nevnte nye formuleringer.

Utviklingen av virksomme farmasøytiske sammensetninger av antifungale azolforbindelser, såsom feks itrakonazol og saperkonazol, vanskeliggjøres betraktelig av det faktum at nevnte antifungale midler bare er meget sparsomt oppløselige i vann. Oppløseligheten og biotilgjengeligheten av nevnte forbindelser kan økes ved kompleksdannelse med cyklodekstriner eller derivater derav som beskrevet i WO 85/02767 og US-4.764.604. Alternativt kan sterkt sure formuleringer ($\text{pH} \leq 1,5$) av itrakonazol og saperkonazol fremstilles hvori de aktive ingredienser er delvis oppløst. Naturligvis er slike sterkt sure formuleringer ubrukelige for oral administrasjon. Vandige formuleringer omfattende et ko-løsningsmiddel, såsom PEG 400, oppløser fullstendig itrakonazol ved pH 2,3-2,5. Imidlertid har disse sure formuleringer problemer med hensyn til lettproduserbarhet, akseptabilitet, palatabilitet og spesielt biotilgjengelighet: ved administrasjon kan nevnte formuleringer utfelles irreversibelt, feks i magesekken. Sure formuleringer omfattende cyklodekstrin eller et derivat derav kan fremtre som et åpenbart alternativ, men de rene kombinasjoner viser seg å lide av et antall lignende problemer, spesielt vanskeligheter ved fremstillingen, mangel på stabilitet (holdbarhet) og palatabilitet, og upålitelig absorpsjon. Kort sagt finnes det fremdeles et viktig behov for lettfremstilte formuleringer av antifungale midler med god biotilgjengelighet og akseptable organoleptiske egenskaper for oral administrasjon.

Formuleringene for oral administrasjon ifølge oppfinnelsen, omfatter et antifungalt middel, som itrakonazol eller saperkonazol, som aktiv ingrediens, en tilstrekkelig mengde

av et cyclodekstrin eller derivat derav som løsningsmiddel, et vandig surt medium som hovedsakelig flytende bærerstoff og et alkoholisk ko-løsningsmiddel som i høy grad forenkler fremstillingen av sammensetningen. Formuleringene gjøres mer palatable ved å tilsette farmasøytisk akseptable søt-
ningsstoffer, og ett eller flere farmasøytisk akseptable aromastoffer.

Nærmere bestemt vedrører den foreliggende oppfinnelse en vandig løsning for oral administrasjon som omfatter:

- (a) itrakonazol eller saperkonazol;
- (b) en tilstrekkelig mengde av et cyclodekstrin eller et derivat derav, for å virke som et løsningsmiddel for itrakonazolen eller saperkonazolen;
- (c) et vandig surt medium som hovedsakelig flytende bærestoff;
- (d) et alkoholisk ko-oppløsningsmiddel valgt fra gruppen bestående av etanol, propylenglykol og glyserol;
- (e) tilstrekkelige mengder av ett eller flere farmasøytisk akseptable intense søtningsstoffer og ett eller flere voluminøse søtningsstoffer; og
- (f) en tilstrekkelig mengde av ett eller flere farmasøytisk akseptable aromastoffer, for å smaksmaskere den vandige løsning.

En lavdoseringsformulering i henhold til foreliggende oppfinnelse er egnet for å behandle pasienter som lider av fungale infeksjoner, spesielt for å behandle AIDS-pasienter med orale candidiasis-infeksjoner. Behovet for pålitelige formuleringer av itrakonazol (og saperkonazol) ved denne indikasjon er spesielt høyt pga motstand mot flukonazol som utvikles i *Candida*-stammer. Generelt representerer 400 mg/døgn minimumsdosen som er nødvendig for å erholde meningsfulle plasmanivåer. Egnede orale formuleringer omfatter normalt fra ca 0,5% til ca 1,5% (vekt/volum), fortrinnsvis ca 1% (vekt/volum) av den aktive ingrediens.

En høydoseringsformulering i henhold til foreliggende oppfinnelse er egnet for å behandle pasienter som lider av systemiske fungale infeksjoner. Egnede orale formuleringer for å bekjempe systemiske fungale infeksjoner omfatter normalt fra ca 3% til ca 5%, fortrinnsvis ca 4% (vekt/volum) av den aktive ingrediens.

Formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse er også egnet for behandling av fungale infeksjoner i dyr, spesielt for behandling av dermatofytoser.

Itrakonazol eller (+)-cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diklorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-yl-metyl)-1,3-dioksolan-4-yl]-metoksy]fenyl]-1-piperazinyl]fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-metylpropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, er en bredspektret antifungal forbindelse utviklet for oral, parenteral og topisk anvendelse og er beskrevet i US-4.267.179. Dens difluoranalog, saperkonazol eller (+)-cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenyl)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmetyl)-1,3-dioksolan-4-yl]metoksy]fenyl]-1-piperazinyl]-fenyl]-2,4-dihydro-2-(1-metoksypropyl)-3H-1,2,4-triazol-3-on, har forbedret aktivitet mot *Aspergillus* spp., og er beskrevet i US-4.916.134.

Egnede cyklodekstrinderivater er α , β , γ -cyklodekstriner eller etere og blandede etere derav, hvor én eller flere av hydroksygruppene i anhydroglukoseenheterne i cyclodekstrinet er substituert med C₁₋₆alkyl, spesielt metyl, etyl eller isopropyl; hydroksyC₁₋₆alkyl, spesielt hydroksyetyl, hydroksypropyl eller hydroksybutyl; karboksyC₁₋₆alkyl, spesielt karboksymetyl eller karboksyetyl; C₁₋₆alkylkarbonyl, spesielt acetyl; C₁₋₆alkyloksykarbonylC₁₋₆alkyl eller karboksyC₁₋₆alkyloksyC₁₋₆alkyl, spesielt karboksymetoksypropyl eller karboksyetoksypropyl; C₁₋₆alkylkarbonyloksyC₁₋₆alkyl, spesielt 2-acetyloksypropyl. Spesielt bemerkelsesverdige som kompleksdannere og/eller løsningsformidlere er β -CD, 2,6-dimetyl- β -CD, 2-hydroksyetyl- β -CD, 2-hydroksyetyl- γ -CD, 2-hydroksypropyl- γ -CD og (2-karboksymetoksy)propyl- β -CD, og

spesielt 2-hydroksypropyl- β -CD.

Uttrykket blandet eter betegner cyclodekstrinderivater, hvor i det minste to cyclodekstrinhydroksygrupper er eterifisert med forskjellige grupper, såsom feks hydroksypropyl og hydroksyetyl.

Den gjennomsnittlige molare substitusjon (M.S.) anvendes som et mål på det gjennomsnittlige antall mol alkoksyenheter per mol anhydroglukose. I cyclodekstrinderivatene for anvendelse i formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse er M.S.-verdien i området 0,125 - 10, spesielt 0,3 - 3, eller fra 0,3 - 1,5. Fortrinnsvis varierer M.S.-verdien fra ca 0,3 til ca 0,8, spesielt fra ca 0,35 til ca 0,5 og mest foretrukket er ca 0,4. M.S.-verdiene bestemt med NMR eller IR varierer fortrinnsvis fra 0,3 - 1, spesielt fra 0,55 - 0,75.

Den gjennomsnittlige substitusjonsgrad (D.S.) refererer til det gjennomsnittlige antall substituerte hydroksylgrupper per anhydroglukoseenhet. I cyclodekstrinderivatene for anvendelse i formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse er D.S.-verdien i området 0,125 - 3, spesielt 0,2 - 2 eller fra 0,2 - 1,5. Fortrinnsvis varierer D.S.-verdien fra ca 0,2 - ca 0,7, spesielt fra ca 0,35 - ca 0,5 og mer spesielt fra ca 0,4. D.S.-verdiene bestemt med NMR eller IR varierer fortrinnsvis fra 0,3 - 1, spesielt fra 0,55 - 0,75.

Nærmere bestemt er β - og γ -cyclodekstrinhydroksyalkylderivatene for anvendelse i formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse partielt substituerte cyclodekstrinderivater hvor den gjennomsnittlige alkylasjonsgrad ved hydroksylgruppene i forskjellige stillinger av anhydroglukoseenhetene ca 0 - 20% for 3-stillingen, 2 - 70% for 2-stillingen og ca 5 - 90% for 6-stillingen. Fortrinnsvis er mengden av usubstituert β - eller γ -cyclodekstrin mindre enn

5% av det totale cyclodekstrinninnhold, og spesielt er den mindre enn 1,5%. Et annet spesielt interessant cyclodekstrinderivat er vilkårlig metylert β -cyclodekstrin.

- 5 Meget foretrukne cyclodekstrinderivater for anvendelse i foreliggende oppfinnelse er de partielt substituerte β -cyclodekstrineterne eller blandede etere som har hydroksypropyl-, hydroksyetyl- og spesielt 2-hydroksypropyl- og/eller 2-(1-hydroksypropyl)-substituenten.

10

De mest foretrukne cyclodekstrinderivater for anvendelse i formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse er hydroksypropyl- β -cyclodekstrin som har en M.S.-verdi i området fra 0,35 - 0,50 og inneholdende mindre enn 1,5% usubstituert β -cyclodekstrin. M.S.-verdiene bestemt med NMR eller IR varierer fortrinnsvis fra 0,55 - 0,75.

15

- Substituerte cyclodekstriner kan fremstilles i henhold til fremgangsmåter beskrevet i US-3.459.731, EP-A-0.149.197, EP-A-0.197.571, US-4.535.152, WO-90/12035 og GB-2.189.245. Andre referanser som beskriver cyclodekstriner for anvendelse i formuleringene i henhold til oppfinnelsen, og som gir en rettleiding for fremstillingen, rensingen og analysen av cyclodekstriner innbefatter følgende: "Cyclodextrin Technology" av József Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) i kapittel Cyclodextrins in Pharmaceuticals; "Cyclodextrin Chemistry" av M.L. Bender et al, Springer-Verlag, Berlin (1978); "Advances in Carbohydrate Chemistry", vol. 12 Ed. av M.L. Wolfrom, Academic Press, New York (1975) i kapittel The Schardinger Dextrins by Dexter French på s. 189-260; "Cyclodextrins and their Inclusion Complexes" av J. Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest, Ungarn (1982); I. Tabushi i Acc. Chem. Research, 1982, 15, s. 66-72; W. Sanger, Angewandte Chemie, 92, s. 343-361 (1981); A.P. Croft og R.A. Bartsch i Tetrahedron, 39, s. 1417-1474 (1983); Irie et al Pharmaceutical Research, 5, s. 713-716, (1988); Pitha et al Int. J. Pharm. 29, 73, (1986); DE

20

25

30

35

3.118.218; DE-3.317.064; EP-A-94.157; US-4.659.696; og US-4.383.992. De orale lavdoseringsformuleringer i henhold til foreliggende oppfinnelse omfatter normalt fra ca 20% til ca 60% (vekt/volum), fortrinnsvis ca 40% (vekt/volum) av
5 cyklodekstrinet. Høydoseringsformuleringene omfatter normalt fra ca 50% til ca 80% (vekt/volum), fortrinnsvis ca 60% (vekt/volum) av cyklodekstrinderivatet.

For å øke oppløsningshastigheten av de tungtoppløselige
10 antifungale midler under fremstillingsprosessen anvendes et alkoholisk ko-løsningsmiddel i formuleringene i henhold til foreliggende oppfinnelse. For dette formål gis preferanse til de alkoholiske ko-løsningsmidler som har god oppløsningskraft for itrakonazol og/eller saperkonazol, spesielt
15 etanol, propylenglykol og glyserol, spesielt propylenglykol. Uten det alkoholiske ko-løsningsmiddel er oppløsningen av itrakonazol eller saperkonazol i et vandig surt cyklodekstrinmedium meget langsom og krever en viskøs suspensjon som må røres i prohibitivt lang tid inntil fullstendig opp-
20 løsning er oppnådd. Tilsetning av det alkoholiske ko-oppløsningsmiddel, i området fra ca 1% (volum/volum) til ca 20% (volum/volum), fortrinnsvis ca 10% (volum/volum), øker oppløsningshastigheten av det antifungale middel i et
vandig surt cyklodekstrinmedium med en faktor på minst 5
25 (når det anvendes i 10% oppløsning (volum/volum)) og forkorter og forenkler således betraktelig produksjonsprosessen.

Som hovedsakelig flytende bærerstoff anvendes et surt
30 vandig medium. Fortrinnsvis kommer surheten for nevnte bærerstoff av en sterk, farmasøytisk akseptabel syre, såsom saltsyre. Biotilgjengeligheten for det antifungale og de organoleptiske egenskaper hos de orale formuleringer påvirkes motsatt av surhetsgraden. En optimal virkning kan
35 erholdes ved $\text{pH } 2,0 \pm 0,1$: dvs at ved denne pH-verdi er det mulig å oppnå en tilstrekkelig stabil og biotilgjengelig antifungal formulering, hvis organoleptiske egenskaper kan

gjøres akseptable.

Det er ikke overraskende at ingrediensene som hittil er beskrevet, gir en ganske sterktsmakende dose når de blandes med hverandre. Dessuten foreligger den sure smak som skyldes den lave pH-verdi, en bitter smak som skriver seg fra den aktive ingrediens, og muligens fra ko-løsningsmidlet (feks når det gjelder propylenglykol). Optimal smaksmaskering kan erholdes ved å anvende to typer av adjuvanter, nemlig farmasøytisk akseptable søtningsstoffer og aromastoffer. Søtningsstoffene er viktigere tilsetningsstoffer i lavdoseringsformuleringene, mens aromastoffene er viktigere i høydoseringsformuleringene.

De farmasøytisk akseptable søtningsstoffer omfatter fortrinnsvis i det minste ett intenst søtningsstoff, såsom sakkarin, natrium eller kalsiumsakkarin, aspartam, acesulfamkalium, natriumcyklamat, alitam, et dihydrochalcon-søtningsstoff, monellin, steviosid eller sukralose (4,1',6'-triklor-4,1',6'-trideoksygalactosukrose), fortrinnsvis sakkarin, natrium eller kalsiumsakkarin, og eventuelt et voluminøst søtningsstoff, såsom sorbitol, mannitol, fruktose, sukrose, maltose, isomalt, glukose, hydrogenert glukosesirup, xylitol, karamell eller honning.

Det intense søtningsstoff anvendes med fordel i lave konsentrasjoner. Feks når det gjelder natriumsakkarin, kan konsentrasjonen variere fra 0,04 - 0,1% (vekt/volum) basert på det totale volum av den sluttlige formulering, og fortrinnsvis er den ca 0,06% i lavdoseringsformuleringene og ca 0,08% i høydoseringsformuleringene. Det voluminøse søtningsstoff kan med fordel anvendes i større mengder varierende fra ca 10% til ca 35%, fortrinnsvis fra ca 10 - 15% (vekt/volum).

De farmasøytisk akseptable aromastoffer som kan maskere de bitre ingredienser i lavdoseringsformuleringene, er for-

trinnsvis fruktaromastoffer, såsom kirsebær, bringebær, solbær eller jordbær. En kombinasjon av to kirsebæraromastoffer har vist seg å gi meget gode resultater i en itra-
konazolformulering både når det gjelder fysisk-kjemisk
5 stabilitet og organoleptisk akseptabilitet. I høydoserings-
formuleringene er sterkere aromastoffer nødvendige, såsom
"Caramel Chocolate flavour", "Mint Cool flavour", "Fantasy
flavour" og lignende farmasøytisk akseptable sterke aroma-
stoffer. Hvert aromastoff kan forekomme i sluttsammenset-
10 ningen i en konsentrasjon varierende fra 0,05 - 1% (vekt/
volum). Kombinasjoner av nevnte sterke aromastoffer er
fordelaktige å anvende. Fortrinnsvis anvendes et aromastoff
som ikke undergår noen forandring eller mister sin smak og
farge under de sure betingelser som foreligger i formule-
15 ringen.

En foretrukken høydoseringsformulering i henhold til fore-
liggende oppfinnelse omfatter som vekt eller volumandel
basert på det totale volum av formuleringen:

- 20 (a) 4% (vekt/volum) itra-
(b) 60% (vekt/volum) hydroksypropyl- β -cyclodekstrin;
(c) 10% (volum/volum) propylenglykol;
(d) syre og base for å innstille pH-verdien i sammen-
setningen innenfor området $2,0 \pm 0,1$;
- 25 (e) 0,08% (vekt/volum) natriumsakkarin;
(f) opptil 1% (vekt/volum) av ett eller flere sterke
aromastoffer; og
(g) vann.

30 Fremstillingen av formuleringene i henhold til foreliggende
oppfinnelse vil i det følgende bli beskrevet med hensyn til
en foretrukken lavdoseringsformulering som har følgende
sammensetning (% betyr vekt eller volum basert på formuler-
ingens totale volum):

- 35 (a) 1% (vekt/volum) itra-
(b) 40% (vekt/volum) hydroksypropyl- β -cyclodekstrin;
(c) 10% (volum/volum) propylenglykol;

- (d) syre og base for å innstille pH-verdien i sammensetningen innenfor området $2,0 \pm 0,1$;
- (e) 0,06% (vekt/volum) natriumsakkarin;
- (f) 19% (volum/volum) sorbitol (70%) ikke-krySTALLISERINGSOPPLØSNING;
- (g) opptil 1% (vekt/volum) av ett eller flere kirsebæraromastoffer; og
- (h) vann.

10 Eventuelt omfatter ovennevnte foretrukne lavdoseringsformulering ytterligere opptil 0,1%, spesielt 0,02% karamell søtningstoff.

15 Lignende formuleringer kan fremstilles med saperkonazol, skjønt andre aromastoffer kan da være fortrukket.

Formuleringene i henhold til den foreliggende oppfinnelse kan fremstilles ved en fremgangsmåte omfattende trinnene:

- (a) å oppløse den aktive ingrediens i det alkoholiske ko-oppløsningsmiddel og syren;
- (b) å oppløse cyklodekstrinet i vann og tilsette til løsningen fremstilt under (a) under omrøring inntil løsningen er homogen;
- (c) å tilsette søtningstoffet(ene) og aromastoffet(ene);
- (d) å regulerer surheten til pH $2,0 \pm 0,1$ og
- (e) å fortynne formuleringen til det ønskede sluttvolum.

30 Spesielt for å fremstille 1 liter av den tidligere nevnte foretrukne formulering behandles 100 ml propylenglykol med 3,76 ml konsentrert HCl, omrøres og oppvarmes litt. 10 g itraconazol tilsettes og omrøringen fortsetter inntil løsningen er homogen. I et separat kar oppløses 400 g hydrok-

35 sypropyl- β -cyklodekstrin i 400 ml destillert vann. Løsningen av den aktive ingrediens tilsettes langsomt til cyklodekstrinløsningen under omrøring. Sorbitolløsningen (190

ml) tilsettes og omrøres inntil løsningen er homogen. Natriumsakkarinet (0,6 g) oppløses i 50 ml destillert vann og tilsettes til blandingen. Aromastoffene tilsettes, og pH-verdien i blandingen (ca 1,7) reguleres med en 10 N NaOH-løsning til pH $2,0 \pm 0,1$. Den resulterende løsning fortynnes med destillert vann til et sluttvolum på 1 liter. En farmasøytisk doseringsform erholdes ved å filtrere ovennevnte løsning og fylle den på egnede beholdere, feks på 100 ml glassflasker med skrukork. Den farmasøytiske doseringsform omfatter med fordel et minimalt luftvolum over løsningen, fortrinnsvis en inert gass, såsom nitrogen. I tillegg til uteslutningen av luft (oksygen), er lagrings-temperaturer under 25°C også gunstig for holdbarheten av formuleringen for oral administrasjon.

P a t e n t k r a v

1. Vandig løsning for oral administrasjon
5 k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:
(a) itrakonazol eller saperkonazol;
(b) en tilstrekkelig mengde av et cyclodekstrin eller et
derivat derav, for å virke som et løsningsmiddel for itra-
konazolen eller saperkonazolen;
10 (c) et vandig surt medium som hovedsakelig flytende bære-
stoff;
(d) et alkoholisk ko-oppløsningsmiddel valgt fra gruppen
bestående av etanol, propylenglykol og glyserol;
(e) tilstrekkelige mengder av ett eller flere farmasøytisk
15 akseptable intense søtningsstoffer og ett eller flere volu-
minøse søtningsstoffer; og
(f) en tilstrekkelig mengde av ett eller flere farmasøy-
tisk akseptable aromastoffer, for å smaksmaskere den
vandige løsning.
20
2. Formulering i henhold til krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at cyclodekstrinet er
hydroksypropyl- β -cyclodekstrin med en M.S.-verdi i området
fra 0,35 - 3 og inneholder mindre enn 5% usubstituert β -
25 cyclodekstrin.
3. Formulering ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det alkoholiske ko-
oppløsningsmiddel er propylenglykol.
30
4. Formulering i henhold til krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den har en pH-verdi
på $2,0 \pm 0,1$.
- 35 5. Formulering i henhold til krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det intense
søtningsstoff velges fra gruppen bestående av sakkarin,

natrium- eller kalsiumsakkarin, og det voluminøse søtningsstoff velges fra gruppen bestående av sorbitol, mannitol, fruktose, sukrose, maltose, glukose, karamell eller honning.

5

6. Formulering i henhold til krav 1, karakterisert ved at den omfatter vekt- eller volumandeler basert på formuleringens totale volum:

- (a) 4% (vekt/volum) itrakonazol;
- 10 (b) 60% (vekt/volum) hydroksypropyl- β -cyclodekstrin;
- (c) 10% (volum/volum) propylenglykol;
- (d) syre og base for å innstille pH-verdien i sammensetningen innenfor området $2,0 \pm 0,1$;
- (e) 0,08% (vekt/volum) natriumsakkarin;
- 15 (f) opptil 1% (vekt/volum) av ett eller flere aromastoffer; og
- (g) vann.

7. Formulering ifølge krav 1,

20 karakterisert ved at den omfatter vekt- eller volumandeler basert på formuleringens totale volum:

- (a) 1% (vekt/volum) itrakonazol eller saperkonazol;
- (b) 40% (vekt/volum) hydroksypropyl- β -cyclodekstrin;
- (c) 10% (volum/volum) propylenglykol;
- 25 (d) syre og base for å innstille pH-verdien i sammensetningen innenfor området $2,0 \pm 0,1$;
- (e) 0,06% (vekt/volum) natriumsakkarin;
- (f) 19% (volum/volum) sorbitol (70%) ikke-krystalliseringsoppløsning;
- 30 (g) opptil 1% (vekt/volum) av ett eller flere aromastoffer;
- (h) 0,02% (vekt/volum) karamellsøtningsstoff; og
- (i) vann.

35 8. Fremgangsmåte ved fremstilling av en formulering ifølge krav 1, karakterisert ved at nevnte fremgangsmåte omfatter trinnene:

- 5
- (a) å oppløse den aktive ingrediens i det alkoholiske ko-
oppløsningsmiddel og syren;
 - (b) å oppløse cyclodekstrinet i vann og tilsette dertil
løsningen fremstilt under (a) under omrøring inntil
løsningen er homogen;
 - (c) å tilsette søtningsstoffet(ene) og aromastoffet(ene);
 - (d) å regulerer surheten til pH $2,0 \pm 0,1$; og
 - (e) å fortynne formuleringen til det ønskede sluttvolum.