



(12) **BREVET DE INVENȚIE**

**Hotărârea de acordare a brevetului de invenție poate fi revocată
în termen de 6 luni de la data publicării**

(21) Nr. cerere: **96-00673**

(22) Data de depozit: **22.09.1994**

(30) Prioritate: **30.09.1993 US 129.504;**

(41) Data publicării cererii:
BOPI nr.

(42) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
30.11.1999 BOPI nr. **11/1999**

(45) Data eliberării și publicării brevetului:
BOPI nr.

(61) Perfecționare la brevet:
Nr.

(62) Divizată din cererea:
Nr.

(86) Cerere internațională PCT:
Nr. **EP 94 / 03169 22.09.1994**

(87) Publicare internațională:
Nr. **WO 95/08993 06.04.1995**

(56) Documente din stadiul tehnicii:
WO 8502767

(71) Solicitant: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE, BE;**

(73) Titular: **JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., BEERSE, BE;**

(72) Inventatori: **FRANCOIS MARC KAREL JOZEF, KALMTHOUT, BE; DRIES WILLY MARIA ALBERT
CARLO, MERKSPLAS, BE;**

(74) Mandatar: **ROMINVENT S.A. (AGENȚIE PENTRU BREVETE, DESENE, MĂRCI ȘI TRANSFER
TEHNOLOGIE) BUCUREȘTI, RO**

(54) **COMPOZIȚIE PENTRU ADMINISTRARE ORALĂ**

(57) **Rezumat:** Invenția se referă la o compoziție pentru administrare orală, cu agenți antifungici care au solubilitate scăzută în apă. Compoziția pentru administrare orală conține:
(a) 1...4% g/v itraconazol sau saperconazol;
(b) 20...60% g/v hidroxipropil- β -ciclodextrină, cu o valoare a substituției molare medii în intervalul de la 0,3 la 3 și conținând mai puțin de 5% β -ciclodextrină nesubstituită; (c) un mediu apos acid ca purtător lichid, (d) de la

aproximativ 1 (v/v) până la aproximativ 20% (v/v) dintr-un co-solvent alcoolic, ales din grupul format din etanol, propilenglicol și glicerină, (e) unul sau mai mulți îndulcitori puternici, acceptabili din punct de vedere farmaceutic, plus unul sau mai mulți îndulcitori de bază; și (f) una sau mai multe arome acceptabile din punct de vedere farmaceutic.

Revendicări: 7

RO 115114 B1



RO 115114 B1

Invenția prezentă se referă la o compoziție pentru administrare orală, cu agenți antifungici care au solubilitate scăzută în apă, utilizată în medicină.

Dezvoltarea compozițiilor farmaceutice eficace de antifungice azolice ca, de exemplu, itraconazolul și saperconazolul, este restrânsă considerabil de faptul că antifungicele enumerate sunt puțin solubile în apă. Solubilitatea și biodisponibilitatea acestor compuși pot fi mărite prin complexarea cu ciclodextine sau derivați ai lor, ca cei descriși în brevetele **WO 85/02767** și **US-4764604**. Alternativ, pot fi preparate formule puternic acide ($pH \leq 1,5$) de itraconazol și saperconazol, în care ingredientele active sunt parțial dizolvate. Evident, astfel de formule puternic acide sunt nefolositoare pentru administrare orală. Formulele apoase conținând un cosolvent ca polietilenglicolul 40 (PEG 40) dizolvă complet itraconazolul la pH 2,3...2,5. Totuși, aceste formule acide prezintă probleme în ceea ce privește ușurința preparării, toleranța, și, în special, biodisponibilitatea: la administrare, aceste formule pot precipita ireversibil în stomac, de exemplu. Formulele acide conținând ciclodextrină sau un derivat al ei pot apărea ca o alternativă evidentă, dar simplele combinații arată că prezintă un număr asemănător de probleme, în particular, dificultatea de preparare, lipsa de stabilitate (termenul de valabilitate) și palatabilitatea și absorbția slabă. Pe scurt, există încă o cerere importantă pentru formule ușor de preparat de agenți antifungici cu biodisponibilitate bună și proprietăți organoleptice acceptabile pentru administrare orală.

Compoziția pentru administrare orală, conform invenției, conține:

(a) 1-4% g/v itraconazol sau saperconazol;

(b) 20-60% g/v hidroxipropil- β -ciclodextrină cu o valoare M.S. în intervalul de la 0,3 la 3 și conținând mai puțin de 5% β -ciclodextrină nesubstituită;

(c) un mediu apos acid ca purtător lichid;

(d) de la aproximativ 1% (v/v) până la aproximativ 20% (v/v) dintr-un co-solvent alcoolic ales din grupul format din etanol, propilenglicol și glicerină;

(e) unul sau mai mulți îndulcitori puternici, acceptabili din punct de vedere farmaceutic, plus unul sau mai mulți îndulcitori de bază; și

(f) una sau mai multe arome acceptabile din punct de vedere farmaceutic; ciclodextrina este hidroxipropil- β -ciclodextrina cu M.S. în intervalul de la 0,35 la 0,50 și conținând mai puțin de 1,5% β -ciclodextrină nesubstituită; co-solventul alcoolic este propilenglicol; compoziția are pH -ul $2,0 \pm 0,1$; îndulcitorul puternic este ales din grupa formată de zaharină, zaharina sodică sau calcică și îndulcitorul de bază este ales din grupa formată din sorbitol, manitol, fructoză, zaharoză, maltoză, glucoză, caramel sau miere; preferabil, compoziția conține în greutate sau în volum, raportat la volumul total al formulării:

(a) 4% (greutate/volum) itraconazol;

(b) 60% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;

(c) 10% (volum/volum) propilenglicol;

(d) acid și bază pentru a ajusta pH -ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$,

(e) 0,08% (greutate/volum) zaharină sodică;

(f) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome; și

(g) apă;

compoziția poate conține în greutate sau în volum, raportat la volumul total al formulării:

(a) 1% (greutate/volum) itraconazol sau saperconazol;

(b) 40% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;

(c) 10% (volum/volum) propilenglicol;

RO 115114 B1

- (d) acid și bază pentru a ajusta pH-ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$, 50
- (e) 0,06% (greutate/volum) zaharină sodică;
- (f) 19% (volum/volum) sorbitol (70%) soluție necristalizabilă;
- (g) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome;
- (h) 0,02/ (greutate/volum) îndulcitor caramel; și
- (i) apă. 55

Invenția se referă la formulele pentru administrare orală, care conțin un anti-fungic ca, de exemplu, itraconazol sau saperconazol, ca ingredient activ, o cantitate suficientă de ciclodextrină sau un derivat al ei ca solubilizant, un mediu acid apos ca lichid purtător majoritar și un co-solvent alcoolic, care simplifică mult prepararea compoziției. Formulele preferate devin mai gustoase prin adăugarea unuia sau mai multor îndulcitori acceptați farmaceutic și a uneia sau mai multor arome acceptate farmaceutic. 60

O formulă cu dozare scăzută, conform invenției prezente, este potrivită pentru tratarea pacienților suferind de infecții fungice, în particular pentru tratarea pacienților SIDA, cu infecții orale cu candida. Necesitatea formulelor cu acțiune sigură cu itraconazol (și saperconazol) este mare, în special datorită rezistenței la fluconazol generată de speciile de Candida. În general, 400 mg/zi reprezintă doza minimă necesară pentru a obține nivelele de plasmă semnificative. Formulele orale adecvate conțin în mod obișnuit de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 1,5% (greutate/volum) de ingredient activ. 70

O formulă cu dozare mare conform invenției prezente este potrivită pentru tratarea pacienților suferind de infecții fungice sistemice. Formulele orale adecvate pentru combaterea infecțiilor sistemice fungice conțin în mod obișnuit de la aproximativ 3% până la aproximativ 5%, preferabil aproximativ 4% (greutate/volum) de ingredient activ. 75

Formulele din invenția prezentă sunt adecvate pentru tratamentul infecțiilor fungice ale animalelor, în particular pentru tratamentul dermatofitozelor.

Itraconazolul sau $(\pm)$ -cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-diclorofenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-onă este un compus antifungic cu un spectru larg, preparat pentru uzul oral, parenteral sau local, și este prezentat în brevetul **US 4267179**. Analogul său difluorat, saperconazolul sau $(\pm)$ -cis-4-[4-[4-[4-[2-(2,4-difluorfenil)-2-(1H-1,2,4-triazol-1-il-metil)-1,3-dioxolan-4-il]metoxi]fenil]-1-piperazinil]fenil]-2,4-dihidro-2-(1-metilpropil)-3H-1,2,4-triazol-3-onă are o activitate mărită față de *Aspergillus* spp. și este prezentat în brevetul **US 4916134**. 80 85

Derivații de ciclodextrină potriviți sunt α -, β -, γ -ciclodextrinele sau eterii și eterii micști ai lor, în care una sau mai multe grupe hidroxil ale unităților de anhidroglucoză din ciclodextrină sunt substituite cu alchil C_{1-6} , și anume metil, etil sau izopropil; hidroxi-alchil C_{1-6} , și anume hidroxi-etil, hidroxi-propil sau hidroxi-butil; carboxi-alchil C_{1-6} , și anume carboxi-metil sau carboxi-etil; alchil-carbonil C_{1-6} , și anume acetyl; alchil-oxi-carbonil C_{1-6} alchil C_{1-6} sau carboxi C_{1-6} alchil-oxi-alchil, și anume carboxi-metoxi-propil sau carboxi-etoxi-propil alchil C_{1-6} carbonil-oxi alchil C_{1-6} , și anume 2-acetil-oxi-propil. Merită reținuți ca complexanți și/sau solubilizanți în special β -CD, 2,6-dimetil- β -CD, 2-hidroxi-etil- β -CD, 2-hidroxi-etil- γ -CD, 2-hidroxi-propil- γ -CD și (2-carboxi-metoxi)propil- β -CD și mai ales 2-hidroxi-propil- β -CD (CD=ciclodextrină). 90 95

Termenul eter mixt denumește derivații de ciclodextrină în care cel puțin două grupe hidroxil din ciclodextrină sunt eterificate cu diferite grupe ca, de exemplu, hidroxi-propil și hidroxi-etil.

RO 115114 B1

- 100 Substituția molară medie (S.M.) este folosită ca o măsură a numărului mediu de moli de unități alcoxi pe mol de anhidroglucoză. În derivații de ciclodextrină folosiți în compoziții conform invenției prezente, S.M. este cuprinsă în intervalul 0,125-10, mai precis între 0,3-3-M.S. este de preferat să fie cuprinsă în intervalul 0,3-0,8, mai precis între 0,35-0,5 și, mai bine, să fie în jur de 0,4. Valorile S.M. determinate prin RMN sau IR variază preferabil între 0,3-1, mai precis 0,55-0,75.
- 105 Gradul mediu de substituție (G.S) se referă la numărul mediu de hidroxili substituiți pe unitatea de anhidroglucoză. În derivații de ciclodextrină folosiți în compoziții conform invenției prezente, gradul mediu este cuprins în intervalul 0,125-3, mai precis 0,2-2 sau 0,2-1,5. Preferabil gradul mediu variază în intervalul 0,2-0,7, mai precis între 0,35-0,5 și, mai bine, între 0,55-0,75.
- 110 Derivați mai speciali ai β - și γ -hidroxilalchilciclodextrinelor folosiți conform invenției prezente sunt derivați substituiți de ciclodextrine în care gradul mediu de alchilare la grupele hidroxil din poziții diferite ale unităților de anhidroglucoză este de aproximativ 0...20% pentru poziția 3, 2...70% pentru poziția 2 și aproximativ 5...90% pentru poziția 6. Cantitatea de β - sau γ -ciclodextrină nesubstituită este de preferat să
- 115 fie mai mică decât 5% din conținutul total de ciclodextrină și, în particular, mai mică decât 1,5%. Un alt derivat în mod special interesant al ciclohextrinei este β -ciclodextrina metilată la întâmplare.
- Derivați preferați de ciclodextrină pentru utilizare în invenția de față sunt eterii parțial substituiți ai β -diclodextrinei sau eterii micști având hidroxipropil, hidroxietil și,
- 120 în particular, substituenți 2-hidroxipropil și/sau 2-(1-hidroxipropil).
- Derivatul de ciclodextrină cel mai bun pentru utilizarea în compozițiile din invenția de față este hidroxipropil β -ciclodextrina având substituția molară medie în intervalul 0,35-0,50 și conținând mai puțin decât 1,5% β -ciclodextrină nesubstituită. Valorile substituției molare medii determinate prin RMN sau IR sunt cuprinse
- 125 preferabil în intervalul 0,55-0,75.
- Ciclodextrinele substituite pot fi preparate după procedurile descrise în brevetele **US 3459731**, **EP-A-0149197**, **EP-A-0197571**, **US 4535152**, **WO-90/12035** și **GB 2189245**. Alte referințe descriind ciclodextrinele pentru utilizare în compozițiile din invenția de față și care propun un ghid pentru preparare, purificare
- 130 și analiza ciclodextrinelor sunt *Cyclodextrin Technology* de Jozsef Szejtli, Kluwer Academic Publishers (1988) în capitolul *Cyclodextrins in Pharmaceuticals*, *Cycodextrin Chemistry* de M.L., Bender et al., Springer - Verlag, Academic Press, New York (157) în capitolul *The Schardinger Dextrins* de Dexter French la pag.189...260; *Cyclodextrins and their Inclusions Complexes* de J.Szejtli, Akademiai Kiado, Budapest,
- 135 Hungary (1982), I.Tabushi în *Acc.Chem.Research*, 1982, 15,66-72; W.Sanger, *Angewandte Chemie*, 92, 343-361 (1981); A.P.Croft și R.A.Bartsch în *Tetrahedron*, 39, 1417-1474(1983); Irie et al.*Pharmaceutical Research*, 5, 713-716(1988); Pitha et al., *Int.J.Pharm.* 29, 73 (1986); **DE 3118218**; **DE 3317064**; **EP-A-94157**; **US 4659696**; și **US 4383992**. Formulele orale cu dozare scăzută, conform invenției
- 140 de față, cuprind ciclodextrine între 20 și 60% (greutate/volum), preferabil în jur de 40% (greutate/volum). Formulele orale cu dozare ridicată cuprind derivați de ciclodextrină între 50 și 80% (greutate/volum), preferabil în jur de 60% (greutate/volum).
- Pentru a crește viteza de dizolvare a antifungicelor greu solubile în timpul
- 145 procesului de fabricare, este folosit conform invenției de față, un co-solvent alcoolic. În acest scop, sunt preferați acei co-solvenți alcoolici care au o putere mare de dizolvare față de itraconazol și/sau saperconazol, și anume etanolul, propilenglicolul

RO 115114 B1

și glicerolul, mai ales propilenglicolul. Fără co-solventul alcoolic, dizolvarea itraconazolului sau saperconazolului într-un mediu acid apos de ciclodextrină este foarte lentă, necesitând agitarea unei suspensii vâscoase mult timp până la dizolvare completă. Adăugarea unui co-solvent alcoolic, în intervalul de aproximativ 1% (greutate/volum) până la 20% (greutate/volum), preferabil în jur de 10% (greutate/volum), mărește viteza de dizolvare a agentului antifungic în mediu acid apos de ciclodextrină cu un factor de cel puțin 5 (când este utilizat la 10% (greutate/volum), scurtând astfel considerabil și simplificând procesul de producție. 150 155

Ca lichid purtător majoritar este folosit un mediu acid apos. Este de preferat ca aciditatea purtătorului menționat să provină dintr-un acid puternic farmaceutic acceptat ca acidul clorhidric. Biodisponibilitatea agentului antifungic și proprietățile organoleptice ale formulelor orale sunt, dimpotrivă, afectate de aciditate. Un efect optim poate fi obținut la $pH\ 2,0 \pm 0,1$: aceasta înseamnă că la această valoare a pH -ului se poate obține o compoziție antifungică suficient de stabilă și biodisponibilă, ale cărei proprietăți organoleptice pot fi făcute acceptabile. 160

Nu este surprinzător că ingredientele descrise mai sus conduc la o porțiune cu gust predominant când este amestecată cu o alta. Pe lângă gustul acid datorat pH -ului scăzut, este prezent și un gust amar, provenit de la ingredientul activ și probabil de la co-solvent (de exemplu, în acest caz, de la propilenglicol). Gustul optim mascat poate fi obținut prin utilizarea a două tipuri de adjuvanți, și anume îndulcitori și arome acceptate farmaceutic. Îndulcitorii sunt cei mai importanți aditivi în formulele cu dozare scăzută, în timp ce aromele sunt mai importante în compozițiile cu dozare ridicată. 165

Îndulcitorii acceptați farmaceutic cuprind, de preferință, cel puțin un îndulcitor puternic ca zaharina, zaharină sodică sau calcică, aspartamul, acesulfam potasiul, ciclamatul de sodiu, alitumul, un îndulcitor dihidrochalconic, monelina, steviozida sau sucraloza (4,1',6'-triclora-4,1',6'-trideoxigalactosucroză), preferabil zaharina, zaharină sodică sau calcică și opțional un îndulcitor de bază ca sorbitolul, manitol, fructoza, sucroza, maltoza, izomaltul, glucoza, siropul de glucoză hidrogenată, xilitolul, caramelul sau mierea. 170 175

Îndulcitorul puternic este folosit convenabil în concentrații scăzute, de exemplu, în cazul zaharinei sodice, concentrația poate varia între 0,04 și 0,1% (greutate/volum), bazată pe volumul total al formulei finale și preferabil în jur de 0,06% în formulele cu dozare scăzută și în jur de 0,08% în formulele cu dozare ridicată. Îndulcitorul majoritar poate fi utilizat efectiv în cantități mai mari variind între 10 și 35%, preferabil între 10 și 15% (greutate/volum). În formulele cu dozare mare derivatul de ciclodextrină se comportă ca un îndulcitor de bază și nu mai trebuie adăugat nici unul dintre îndulcitorii de bază menționați mai sus. 180

Dintre aromele acceptate farmaceutic care pot masca gustul amar al ingredientilor în formulele cu dozare scăzută sunt de preferat cele fructate ca cele de cireșe, mure, coacăze sau zmeură. O combinație de două arome a dat rezultate bune în formulele cu itraconazol atât în ceea ce privește stabilitatea fizico-chimică, cât și acceptabilitatea organoleptică. În formulele cu dozare mare sunt necesare arome puternice ca aroma de ciocolată caramel (Caramel Chocolate), de mentă (Mint Cool), aroma Fantezie (Fantasy) și arome puternice acceptate farmaceutic. Fiecare aromă poate fi prezentă în compoziția finală într-o concentrație variind între 0,05 și 1% (greutate/volum). Combinații ale aromelor puternice menționate sunt folosite avantajos. Este de preferat folosirea unei arome care să nu sufere nici o schimbare sau pierdere de gust și culoare în condițiile acide ale formjulei. 185 190 195

O compoziție de dozare mare, conform invenției de față, conține în greutate sau

RO 115114 B1

în volum bazat pe volumul total al formulei:

- (a) 4% (greutate/volum) itraconazol;
- (b) 60% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;
- (c) 10% (volum/volum) propilenglicol;
- (d) acid și bază pentru a ajusta pH-ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$,
- (e) 0,08% (greutate/volum) zaharină sodică;
- (f) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome; și
- (g) apă;

Exemplu de realizare

Prepararea compoziției conform invenției de față va fi descrisă mai jos pentru o compoziție cu dozare scăzută, preferată, având următoarea compoziție (% sunt în greutate sau volum bazat pe volumul total al formulei):

- (a) 1% (greutate/volum) itraconazol;
- (b) 40% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;
- (c) 10% (volum/volum) propilenglicol;
- (d) acid și bază pentru a ajusta pH-ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$,
- (e) 0,06% (greutate/volum) zaharină sodică;
- (f) 19% (volum/volum) sorbitol (70%) soluție necristalizabilă;
- (g) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome de cireșe;
- (h) apă.

Opțional, formula cu dozare scăzută preferată de mai sus poate să mai conțină până la 0,1%, în particular 0,02% îndulcitor caramel.

Formele similare pot fi preparate ca saperconazol, deși anume pot fi preferate alte arome.

Procesul de preparare menționat mai sus cuprinde etapele de

- (a) dizolvarea ingredientului activ în co-solventul alcoolic și în acid;
- (b) dizolvarea ciclodextrinei în apă și adăugare în soluția preparată

(a) agitare până la omogenizare;

- (c) adăugare de îndulcitor(i) și aromă(e);
- (d) ajustare a acidității la pH $2,0 \pm 0,1$ și
- (e) diluare a formulei la volumul final dorit.

Modul de preparare

În particular, pentru prepararea a 1 l de compoziție preferată menționată înainte, se tratează 100 ml de propilenglicol cu 3,76 ml de HCl concentrat, se agită și se încălzește ușor. Se adaugă 10 g de itraconazol și agitarea este continuată până la omogenizare. Într-un vas separat, se dizolvă 400 g hidroxipropil- β -ciclodextrină în 400 ml de apă distilată. Soluția ingredientului activ este adăugată treptat soluției de ciclodextrină în timpul agitării. Soluția de sorbitol (190 ml) este adăugată și agitată până la omogenizare. Zaharina sodică (0,6 g) este dizolvată în 50 ml de apă distilată și adăugată amestecului. Aromele sunt adăugate și pH-ul amestecului (în jur de 1,7) este ajustat cu o soluție 10N NaOH la pH $2,0 \pm 0,1$. Soluția rezultată este diluată cu apă distilată la un volum final de 1 l. O formă de dozare farmaceutică este obținută prin filtrarea soluției precedente și umplerea unor containere potrivite, de exemplu sticle de 100 ml cu dop cu filet. Forma de dozare farmaceutică conține un volum de aer minim deasupra soluției, preferabil un gaz inert ca azotul. Pe lângă excluderea aerului (oxigenului), stocarea la temperaturi sub 25°C afectează, de asemenea, benefic termenul de valabilitate a formulei pentru administrare orală.

În cazul mai simplu al unei formule lipsite de aromă(e) și/sau îndulcitor(i), se prevede omiterea parțială sau completă a etapei (c) din procesul de preparare.

Revendicări

1. Compoziție pentru administrare orală, **caracterizată prin aceea că**, conține:
 - (a) 1...4% g/v itraconazol sau saperconazol;
 - (b) 20...60% g/v hidroxipropil- β -ciclodextrină cu o valoare a substituției molare medii în intervalul de la 0,3 la 3 și conținând mai puțin de 5% β -ciclodextrină nesubstituită; 250
 - (c) un mediu apos acid ca purtător lichid;
 - (d) de la aproximativ 1% (v/v) până la aproximativ 20% (v/v) dintr-un co-solvent alcoolic ales din grupul format din etanol, propilenglicol și glicerină; 255
 - (e) unul sau mai mulți îndulcitori puternici, acceptabili din punct de vedere farmaceutic, plus unul sau mai mulți îndulcitori de bază; și
 - (f) una sau mai multe arome acceptabile din punct de vedere farmaceutic.
2. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** ciclodextrina este hidroxipropil- β -ciclodextrina cu substituția molară medie în intervalul de la 0,35 la 0,50 și conținând mai puțin de 1,5% β -ciclodextrină nesubstituită. 260
3. Compoziție conform revendicării 2, **caracterizată prin aceea că** co-solventul alcoolic este propilenglicol.
4. Compoziție conform revendicării 3, **caracterizată prin aceea că** are pH-ul $2,0 \pm 0,1$. 265
5. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** îndulcitorul puternic este ales din grupa formată de zaharină, zaharina sodică sau calcică și îndulcitorul de bază este ales din grupa formată din sorbitol, manitol, fructoză, zaharoză, maltoză, glucoză, caramel sau miere.
6. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține în greutate sau în volum, raportat la volumul total al formulării: 270
 - (a) 4% (greutate/volum) itraconazol;
 - (b) 60% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;
 - (c) 10% (volum/volum) propilenglicol;
 - (d) acid și bază pentru a ajusta pH-ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$, 275
 - (e) 0,08% (greutate/volum) zaharină sodică;
 - (f) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome; și
 - (g) apă.
7. Compoziție conform revendicării 1, **caracterizată prin aceea că** conține în greutate sau în volum, raportat la volumul total al formulării: 280
 - (a) 1% (greutate/volum) itraconazol sau saperconazol;
 - (b) 40% (greutate/volum) hidroxipropil- β -ciclodextrină;
 - (c) 10% (volum/volum) propilenglicol;
 - (d) acid și bază pentru a ajusta pH-ul compoziției în intervalul $2,0 \pm 0,1$,
 - (e) 0,06% (greutate/volum) zaharină sodică; 285
 - (f) 19% (volum/volum) sorbitol (70%) soluție necristalizabilă;
 - (g) până la 1% (greutate/volum) din una sau mai multe arome;
 - (h) 0,02% (greutate/volum) îndulcitor caramel; și
 - (i) apă.

Președintele comisiei de examinare: **biochim.Crețu Adina**

Examinator: **farm.Anghel Doina**

