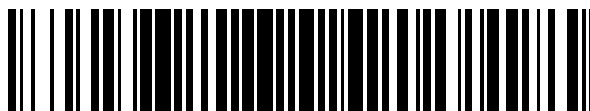


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 912**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/522 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07847662 .9**

96 Fecha de presentación: **03.12.2007**

97 Número de publicación de la solicitud: **2101733**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Formulación en polvo del valganciclovir**

30 Prioridad:

13.12.2006 US 874634 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:

03.12.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:

03.12.2012

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
GRENZACHERSTRASSE, 124
4070 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

**BACHYNSKY, MARIA OKSANA;
INFELD, MARTIN HOWARD y
SHAH, NAVNIT HARGOVINDAS**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 391 912 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

Formulación en polvo del valganciclovir

5 La presente invención proporciona nuevas formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua.

10 El valganciclovir clorhidrato es un potente agente antivírico que se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis de citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para la prevención de la enfermedad del CMV en los trasplantes de riñón, corazón y riñón-páncreas. El valganciclovir clorhidrato es el éster de L-monovalina del ganciclovir y es un profármaco estable del ganciclovir con absorción mejorada. Tales características son especialmente valiosas para suprimir las infecciones herpéticas en pacientes inmunocomprometidos, en los que la administración oral es la opción preferida desde el punto de vista terapéutico. El valganciclovir clorhidrato se describe con detalle en la patente de Estados Unidos nº 6,083,953.

15 En estado sólido, el valganciclovir clorhidrato presenta una estabilidad física, química y a la luz aceptables en condiciones ambientales. No es necesario adoptar medidas especiales para el almacenaje, excepto que debe evitarse la humedad. Los intentos iniciales de formular una preparación pediátrica de valganciclovir clorhidrato y una formulación para pacientes que necesitan flexibilidad de dosificación se dirigieron al desarrollo de un producto líquido para uso oral. Sin embargo, los datos de estabilidad a corto plazo indicaron que una forma líquida de dosificación sería inestable, dada la duración de conservación prevista para el producto.

20 Los intentos iniciales de formular una forma de dosificación apropiada del valganciclovir clorhidrato para tratar pacientes pediátricos y pacientes que requieren flexibilidad de dosificación se dirigieron al desarrollo de un producto líquido oral. Stefanidis Dimitrios et al: "Reactivity of valganciclovir in aqueous solution" Drug Development and industrial Pharmacy Oct 2005, vol. 31, no. 9, Octubre 2005 (2005-10), páginas 879-884, XP009105970 ISSN: 0363-9045, describe el uso de ácido cítrico o acetato potásico en soluciones ácidas con el fin de estabilizar valganciclovir. Henkin Carolyn C et al: "stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations" American Journal of Health-system Pharmacists 1 Abril 2003, vol. 60, no. 7, 1 Abril 2003 (2003-04-01), páginas 687-690, XP009105971 ISSN: 1079-2082, describe la estabilidad de valganciclovir en preparados acuosos en condiciones ácidas. Los datos de estabilidad a corto plazo indicaron que las formas líquidas de dosificación serían inestables, dada la duración de conservación prevista para el producto. Por ello, los esfuerzos se dirigieron a formas de dosificación en polvo, para la posterior constitución con agua, para conseguir una duración de conservación razonable para el valganciclovir clorhidrato y la forma líquida de dosificación resultante (constituida). Para mejorar el perfil de estabilidad y la fabricabilidad de la forma de dosificación en polvo y el perfil de estabilidad de la forma de dosificación líquida constituida, se cambió el procedimiento de formulación de la granulación por mezcla seca a la granulación por mezcla húmeda.

40 Dado que el valganciclovir clorhidrato es fácilmente soluble en condiciones ácidas, una forma de dosificación farmacéutica sólida deberá contener un ácido orgánico, que deberá estar presente en una cantidad suficiente para solubilizar y estabilizar el valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua para la duración de conservación propuesta de la forma líquida de dosificación resultante (constituida). Se ha constatado que los ácidos orgánicos higroscópicos degradan las formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato.

45 Es, pues, objeto de la presente invención el proporcionar una formulación del valganciclovir clorhidrato para uso pediátrico y para pacientes que requieren flexibilidad de dosificación.

Este objeto se alcanza con las formas farmacéuticas sólidas de dosificación de valganciclovir clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua.

50 La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) ácido fumárico que esté presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

55 La presente invención proporciona también una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; (b) una cantidad predeterminada de agua; y (c) ácido fumárico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar el valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

60 La presente invención proporciona además la forma sólida o líquida de dosificación para usar en la terapia de las enfermedades mediadas por el virus herpes simplex o por el citomegalovirus.

65 La presente invención proporciona además un método para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse reconstituido en agua, que consiste en mezclar (a) una

cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) ácido fumárico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

5 Las formas farmacéuticas sólidas de dosificación para la administración oral, después de haberse reconstituido en agua, tienen la ventaja de ser capaces de aportar al paciente el nivel de dosificación apropiado. Por ejemplo, el valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la administración oral, mientras que las formas líquidas de dosificación pueden fabricarse en un amplio abanico de niveles de concentración. Una forma líquida de dosificación preferida puede fabricarse con 50 mg/ml para proporcionar una gran variedad de niveles de dosificación para tratar a pacientes pediátricos y pacientes que requieran flexibilidad de dosificación. El recipiente de la forma líquida de dosificación puede dotarse de un dispensador calibrado para entregar la cantidad apropiada de líquido, que contenga el nivel de dosificación apropiado.

Tal como se emplean aquí, los términos siguientes tienen los significados que se indican:

15 El término “cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico” significa una cantidad de un agente diluyente no higroscópico suficiente para facilitar la fabricación de la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención. La presencia del agente diluyente no higroscópico es opcional, pero la inclusión del agente diluyente no higroscópico facilita el proceso de fabricación de la forma farmacéutica sólida de dosificación y puede proporcionar el volumen y dulzura deseables en el producto final.

20 El término “enfermedad” incluye específicamente cualquier estado patológico de un sujeto, tal como se define aquí. Por tanto, “enfermedad” incluye cualquier enfermedad vírica o afín que pueda tratarse con el valganciclovir clorhidrato o sus sales farmacéuticamente aceptables.

25 El término “ácido fumárico presente en una cantidad que estabiliza al valganciclovir clorhidrato en agua” significa la cantidad de ácido fumárico necesaria para bajar el valor del pH de la forma farmacéutica líquida de dosificación de valganciclovir clorhidrato y, de este modo, estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

30 El término “farmacéuticamente aceptable”, por ejemplo un vehículo, un excipiente, etc. farmacéuticamente aceptable significa que es farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico para el sujeto en la cantidad, en la que se administra dicho compuesto concreto.

35 El término “cantidad predeterminada de agua” significa cualquier cantidad deseada de agua para constituir la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención y convertirla en una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral. La cantidad de agua puede variar dentro de amplios límites en función de la concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa. La concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa puede depender de factores, tales como el sujeto concreto que se está tratando, la enfermedad a tratar, la duración temporal del tratamiento y similares.

40 El término “sujeto” incluye a los humanos, a mamíferos no humanos (por ejemplo perros, gatos, conejos, ganado vacuno, caballos, ovejas, cabras, cerdos y ciervos) y no mamíferos del tipo aves, peces y similares. El sujeto es con preferencia un mamífero humano o no humano y con mayor preferencia un mamífero humano.

45 El término “cantidad terapéuticamente eficaz” referida al valganciclovir clorhidrato significa una cantidad del compuesto o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo que, cuando se administra a un sujeto que lo necesita, es eficaz para tratar, prevenir, aliviar o mejorar los síntomas de la enfermedad.

50 El término “tratamiento” significa cualquier tratamiento de una enfermedad de un sujeto e incluye: (1) prevenir la enfermedad para que no surja en el sujeto, que puede estar predispuesto a contraer dicha enfermedad, pero que todavía no sufre ni presenta síntomas de la misma, p.ej., prevenir la aparición de los síntomas clínicos; (2) inhibir la enfermedad, p.ej., interrumpiendo su desarrollo; o (3) aliviar la enfermedad, p.ej., provocando la regresión de los síntomas de la enfermedad.

55 El valganciclovir clorhidrato (valganciclovir HCl, Valcyte[®]) es una sal clorhidrato del éster L-valilo (profármaco) del ganciclovir, que se presenta en forma de mezcla de dos diastereómeros. Después de la administración oral, ambos diastereómeros se convierten rápidamente en el ganciclovir por acción de las esterasas intestinales y hepáticas. El ganciclovir es un análogo sintético de la 2'-desoxiguanosina, que inhibe la replicación “in vitro” e “in vivo” del citomegalovirus humano. El ganciclovir se ha aprobado para el tratamiento la retinitis de citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para la prevención de la enfermedad del CMV en los trasplantes de riñón, corazón y riñón-páncreas. El valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la administración oral. Cada tableta contiene 496,3 mg del valganciclovir clorhidrato (equivalentes a 450 mg de valganciclovir) y los ingredientes inactivos siguientes: celulosa microcristalina, Povidona K-30, crospovidona y ácido esteárico. El recubrimiento de tipo película que se aplica a las tabletas contiene Opadry[®] Pink.

El valganciclovir clorhidrato es un polvo cristalino, entre blanco y blanco mate, cuya fórmula molecular es $C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$ y el peso molecular es de 390,83. El nombre químico del valganciclovir clorhidrato es monoclorhidrato del éster de 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metoxi]-3-hidroxiopropilo de la L-valina. La estructura química del valganciclovir clorhidrato se presenta a continuación:

La solubilidad del valganciclovir clorhidrato (ingrediente farmacéuticamente activo, API) en solución acuosa depende del pH. El valganciclovir clorhidrato es un compuesto hidrófilo polar que tiene una solubilidad de 70 mg/ml en agua a 25°C y un pH de 7,0 y un coeficiente de reparto en n-octanol/agua de 0,0095 a pH 7,0. El pKa del valganciclovir clorhidrato es de 7,6. El valganciclovir clorhidrato se disuelve fácilmente en condiciones ácidas con una solubilidad máxima superior a 200 mg/ml en el intervalo de pH de 4 a 6. La estabilidad del valganciclovir clorhidrato es máxima a un pH < 3,8.

El valganciclovir clorhidrato puede existir en una de dos formas cristalinas (denominadas X e Y) y una forma amorfa. El proceso de fabricación industrial del valganciclovir clorhidrato produce exclusivamente la forma Y. La forma Y es estable en los diversos procesos farmacéuticos aplicados para la fabricación del polvo para la solución oral. Todos los lotes de valganciclovir clorhidrato empleados para la fabricación de las partidas del desarrollo de la formulación, clínicas, de estabilidad y del registro sanitario fueron de la forma Y. Para los fines de la presente invención, puede emplearse cualquier forma polimórfica o amorfa del valganciclovir clorhidrato, ya que la formulación final es líquida. Puede utilizarse también cualquier diastereómero o mezcla de diastereómeros.

El valganciclovir clorhidrato es moderadamente higroscópico, observándose solo pequeños cambios de humedad cuando el valganciclovir clorhidrato se expone a una humedad relativa moderada. Puede producirse un aumento de peso de aproximadamente un 3% cuando se expone el valganciclovir clorhidrato a una humedad relativa del 80% (llegando a un contenido total de humedad de hasta el 8%). Es reversiblemente higroscópico y absorberá o despedirá humedad en función de la humedad ambiente, dependiendo del contenido de agua del valganciclovir clorhidrato y de la humedad relativa.

La cantidad terapéuticamente eficaz o el nivel de dosificación del valganciclovir de esta invención pueden variar dentro de amplios límites. El valganciclovir clorhidrato se suministra en forma de tableta de 450 mg para la administración oral, mientras que las formas farmacéuticas sólidas de dosificación pueden constituirse y convertirse en formas farmacéuticas líquidas de dosificación que pueden fabricarse en un amplio abanico de niveles de concentración para adaptarlas a los pacientes pediátricos y a los pacientes que requieran flexibilidad de dosificación. El recipiente de la forma de dosificación sólida/líquida puede dotarse de un dispensador calibrado para dispensar la cantidad apropiada de líquido, que contenga el nivel apropiado de dosificación. Estos niveles de dosificación pueden ajustarse a los requisitos individuales de cada caso concreto, tomando en consideración el paciente y el estado patológico a tratar.

En general, la cantidad de valganciclovir clorhidrato que está presente en la forma farmacéutica sólida de dosificación puede situarse entre el 10% y el 90%, con preferencia entre el 25% y el 75%, con mayor preferencia entre el 35% y el 60% y con preferencia especial en torno al 46% en peso de la composición total.

En general, las formas farmacéuticas líquidas de dosificación, que pueden constituirse a partir de las formas farmacéuticas sólidas de dosificación empleando una cantidad predeterminada de agua, pueden fabricarse con niveles de concentración del valganciclovir (en forma de base libre) comprendidos entre 10 mg/ml y 90 mg/ml, con preferencia entre 25 mg/ml y 75 mg/ml, con preferencia especial entre 35 mg/ml y 65 mg/ml y con preferencia muy especial en torno a 50 mg/ml.

El ácido fumárico está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la forma farmacéutica sólida de dosificación. El valganciclovir clorhidrato tiene una solubilidad de 70 mg/ml en agua a 25°C a un pH de 7,0 y se disuelve fácilmente en condiciones ácidas, con una solubilidad máxima superior a 200 mg/ml en el intervalo de pH de 4-6. En general, la cantidad de ácido orgánico no higroscópico bajará el pH de la solución de valganciclovir clorhidrato constituida hasta un pH de <3,8 y con mayor preferencia a un pH de 3,0.

La forma farmacéutica sólida de dosificación puede contener opcionalmente una cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico. Tal como se ha mencionado antes, los agentes diluyentes higroscópicos degradan al valganciclovir clorhidrato en las formas farmacéuticas sólidas de dosificación. La presencia del agente diluyente no higroscópico facilita el proceso de fabricación de la forma farmacéutica sólida de dosificación y puede conferir al producto final el volumen y la dulzura deseables. El agente diluyente no higroscópico en la presente invención puede elegirse entre una gran variedad de agentes diluyentes no higroscópicos. A temperatura ambiente, un agente diluyente no higroscópico absorberá menos del 1% en peso de agua cuando la humedad relativa es del 60-75%. En general, el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la lactosa. El agente diluyente no higroscópico es con preferencia la manita.

El agente diluyente no higroscópico puede estar presente en la forma farmacéutica sólida de dosificación en una cantidad del 10% al 90%, con preferencia del 30% al 70% y con preferencia especial del 40% al 60% en peso de la composición total.

Una forma preferida de ejecución de la presente invención se define en la tabla 1. La forma farmacéutica sólida de dosificación para la administración oral es un polvo, que se constituye con una cantidad predeterminada de agua purificada, proporcionando una forma farmacéutica líquida de dosificación. El frasco contiene aprox. 5,515 g de valganciclovir clorhidrato en un total de 12 g de polvo para la constitución de una solución para la administración oral. Una vez constituida, el volumen de la solución es de 100 ml. Una cantidad de 1 ml de la solución constituida contiene 55,15 mg de valganciclovir clorhidrato, equivalentes a 50 mg de la base libre de valganciclovir. La concentración del valganciclovir, como base libre, en la solución constituida es del 5,0%. El valganciclovir clorhidrato y los excipientes son solubles en el vehículo acuoso. La mezcla de polvo puede fabricarse por procesos farmacéuticos convencionales, incluida la granulación húmeda. El producto se suministra con preferencia en frasco de vidrio ámbar, con tapones roscados de plástico, diseñados para que los niños no puedan abrirlos.

Tabla 1
Composición farmacéutica de valganciclovir clorhidrato en forma de polvo y solución constituida

Componentes	Peso unitario mg/120 mg	Mezcla envasada g/frasco	Soln. constituida mg/ml
valganciclovir HCl	55,15 ¹	5,515 ¹	55,15 ¹
Povidona K30	2,00	0,200	2,00
ácido fumárico	2,00	0,200	2,00
benzoato sódico	1,00	0,100	1,00
sacarina sódica	0,25	0,025	0,25
manita	57,80	5,780	57,80
sabor tutti-frutti	1,80	0,180	1,80
agua purificada	²	²	0,91 ml
total	120 mg	12,000 g	1,000 ml

¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre), referidos a materia seca (sal HCl: PM = 390,83; base: PM = 354,36)
² se elimina durante el procesado

Se pueden fabricar las formas farmacéuticas de dosificación de la presente invención con arreglo a los ejemplos descritos a continuación. Los ejemplos se facilitan con fines ilustrativos, pero no limitadores, de la obtención de los compuestos y la preparación de las composiciones de esta invención.

Ejemplos

Según la presente invención, los ejemplos siguientes se describen para ilustrar las formas farmacéuticas sólidas y líquidas de dosificación.

Ejemplo 1

En la siguiente tabla 2 se presenta una comparación de las formulaciones de valganciclovir clorhidrato de tipo I y de tipo II.

Tabla 2
Polvo para solución oral - Comparación de formulaciones

Ingredientes	tipo I	tipo II	
	mg/250 mg (constituida = 1 ml)	mg/120 mg (constituida = 1 ml)	
formulación número	J05	F01-03	F01-02
valganciclovir clorhidrato	55,15 ¹	55,15 ¹	55,15 ¹
ácido cítrico anhidro	9,50	-----	-----
citrate sódico	0,40	-----	-----
benzoato sódico	1,00	1,00	1,00
ácido fumárico	-----	2,00	2,00
Povidona K30	-----	2,00	2,00
sacarina sódica	0,25	0,25	0,25
sabor de fresa nº E187196	5,00	-----	-----
sabor tutti-frutti nº 11900-31	-----	1,80	1,80
maltosa cristalina	178,70	-----	-----
manita	-----	57,80	57,80
agua purificada	-----	²	²
peso total por ml	250,00 mg	120,00 mg	120,00 mg
peso envasado en el frasco	15,00 g	14,40 g	12,00 g
cantidad de agua a añadir	51 ml	109 ml	91 ml
volumen total constituido	60 ml	120 ml	100 ml
frasco: vidrio ámbar de tipo I	120 ml	120 ml	120 ml

¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre), referidos a materia seca

² se elimina durante el procesado

Formulaciones de tipo I

5 Se emplean los excipientes siguientes para fabricar las formulaciones de tipo I. Se combina el ácido cítrico anhidro con citrato sódico para formar un sistema tampón que asegure un pH ácido. El pH ácido ayuda a estabilizar el valganciclovir, ya que el valganciclovir presenta una estabilidad máxima en soluciones acuosas que tengan un valor de pH de 3,8 o menos. Se emplea el benzoato sódico como agente conservante y se emplea la sacarina sódica como edulcorante artificial. Se emplea la maltosa, un hidrato de carbono disacárido cristalino, como agente diluyente y para proporcionar el gusto y la dulzura bucales deseados. Se emplea el sabor de fresa como sabor de la solución oral.

15 Se aplica el siguiente procedimiento para la fabricación de la formulación J05 de tipo I. En el paso 1 se tamizan el citrato sódico y la sacarina sódica por separado y se mezclan en una mezcladora con una porción de la maltosa cristalina. En el paso 2 se mezcla el material de la mezcla del paso 1 con ácido cítrico anhidro molido y otra porción de maltosa cristalina y sabor de fresa. En el paso 3 se tamiza el material mezclado y se le añade benzoato sódico tamizado y una porción de la maltosa cristalina. En el paso 4 se mezclan el resto de maltosa cristalina y el valganciclovir clorhidrato con el material de la mezcla del paso 2 y entonces se tamiza el material de esta mezcla. Se prepara un sandwich del material de la mezcla del paso 3 entre dos capas del material tamizado del paso 4 y se mezclan para obtener la mezcla final. Se envasa en cada frasco una cantidad de 15 g de de la mezcla final y se cierra el frasco con el tampón pertinente.

Ejemplo 2

25 Formulaciones de tipo II

30 La razón del cambio de la formulación del tipo I al tipo II y dentro del tipo II fue mejorar el perfil de estabilidad de la forma farmacéutica sólida de dosificación y la forma farmacéutica de líquido constituido de dosificación para la administración oral. Las diferencias entre las formulaciones del tipo I y del tipo II se describen a continuación.

35 Se observa degradación en la formulación de tipo I y se atribuye a la interacción de valganciclovir clorhidrato/ácido cítrico en la forma farmacéutica sólida de dosificación. El ácido cítrico es un ácido orgánico higroscópico y parece que degrada al valganciclovir clorhidrato en la forma sólida de dosificación. Por consiguiente, se elige al ácido fumárico, un ácido orgánico menos higroscópico, para reemplazar al ácido cítrico/citrato sódico en las formulaciones de tipo II.

40 Se observa también degradación en la formulación de tipo I y se atribuye a la interacción del valganciclovir clorhidrato/maltosa en la forma farmacéutica de líquido constituido de dosificación para la administración oral. Parece que la maltosa degrada al valganciclovir clorhidrato en la forma líquida de dosificación. Se sustituye la maltosa por la manita, un alcohol polihídrico, que no provoca la degradación del valganciclovir clorhidrato. Se añade como aglutinante la Povidona K30 (polivinilpirrolidona) y como líquido de granulación el agua para cambiar el proceso de fabricación de la granulación de mezcla seca a la granulación húmeda. La implantación del proceso de granulación húmeda mejora de modo considerable la fluidez de la mezcla envasada de la formulación de tipo II. El sabor tutti-frutti sustituye al sabor de fresa en la formulación comercializada en cuestión. El peso total de polvo por frasco cambia de 15,00 g, formulación J05 (tipo I), a 14,40 g, formulación F01-03 (tipo II). El peso de la formulación comercial propuesta, la formulación F01-02 (tipo II), disminuye entonces a 12,00 g, con lo cual queda mayor cavidad vacía dentro del frasco para poder agitar en el momento de efectuar la constitución.

50 Ejemplo 3

Proceso de fabricación de formulaciones de tipo II

55 La partida fabricada para la formulación clínica de tipo I se basaba inicialmente en una mezcla de polvo seco. Después de la reformulación con diferentes excipientes se encontró que las propiedades de fluidez de la mezcla de polvo eran insuficientes para una presentación apropiada. Aplicando una granulación húmeda, se mejoran considerablemente las propiedades de fluidez del polvo final. Dado que las tabletas comerciales de valganciclovir de 450 mg utilizan un proceso de granulación acuosa húmeda con la Povidona K30 como aglutinante, se toma este proceso como base para la fabricación de la forma farmacéutica sólida de dosificación para constitución con una cantidad predeterminada de agua.

65 En el presente proceso se mezcla previamente la sustancia activa con la Povidona K30, ácido fumárico y manita. Se disuelven el benzoato sódico y la sacarina sódica en agua purificada, que sirve como solución de granulación. Se prepara la granulación en una mezcladora de alto cizallamiento. Se añade el saborizante a los gránulos secados y molidos durante el mezclado final para formar la mezcla envasada. El desarrollo de las variables de proceso incluye

la presencia y la ausencia de aglutinante y su orden de adición así como el orden de adición del benzoato sódico y la sacarina sódica.

5 La granulación fue muy débil sin el aglutinante y la molienda produce una cantidad excesiva de finos. No hay diferencia entre añadir el aglutinante (Povidona K30) en forma de solución de granulado o de añadirla en forma seca. Para facilidad del proceso se añade la Povidona K30 seca.

10 Se añaden el benzoato sódico y la sacarina sódica al granulado molido final en forma de polvos secos, así como en forma disuelta en agua purificada antes del paso de la granulación. El análisis químico del benzoato sódico y de su uniformidad de contenido demuestra que la incorporación del conservante a la solución y la granulación de los polvos en una mezcladora de alto cizallamiento producen un % de RSD (desviación estándar relativa) del conservante de <2%. La adición de benzoato sódico seco a la mezcla de polvo final genera una variabilidad inaceptable. Esto es crítico para enjuagar a fondo el recipiente de la solución de granulado con una porción de agua purificada con el fin de asegurar la transferencia cuantitativa de la totalidad del benzoato sódico.

15 Ejemplo 4

Partidas de estabilidad

20 Los datos de estabilidad de lotes representativos de tipo I y de formulaciones de tipo II se recogen en la tabla 3 (en forma de polvo para constitución) y en la tabla 4 (en forma de solución constituida). El polvo de tipo II y la solución constituida de tipo II presentan un mejor perfil de estabilidad en términos de recuperación de valganciclovir y de la cantidad de impurezas totales.

25 Tabla 3
Polvo para solución oral - Comparación de datos de estabilidad

Formulación	Polvo de tipo I		Polvo de tipo II	
condiciones de almacenaje	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales
inicial	100,4%	1,4%	102,1%	1,1%
12 meses 25°C/60%h.r.	99,4%	2,0%	100,0%	1,2%
18 meses 25°C/60%h.r.	98,9%	2,9%	100,0%	1,3%
24 meses 25°C/60%h.r.	96,9%	4,3%	101,9%	1,4%

Tabla 4
Solución constituida – Comparación de datos de estabilidad

Formulación	solución de tipo I constituida		solución de tipo II constituida	
condiciones de almacenaje	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales	ensayo (% pertenencia marcada) valganciclovir	impurezas totales
inicial	100,0%	1,42%	102,1%	1,1%
1 mes 5°C	99,9%	1,69%	97,0%	1,1%
2 meses 5°C	99,9%	2,20%	98,1%	1,2%
3 meses 5°C	no disponible	no disponible	99,2%	1,3%

30 Optimización del proceso:

35 Se preparan dos partidas de demostración de valganciclovir polvo para constitución. La primera partida de demostración (serie 1) se fabrica para evaluar el proceso de fabricación a escala de 5 kg. Esta partida se envasa manual en los frascos. No hay incidencias significativas que observar durante la fabricación de la partida. La segunda partida de demostración (serie 2) se fabrica para evaluar el proceso de fabricación a escala de 17,25 kg. El tema principal de la segunda partida consiste en evaluar el paso de envasado mecánico de los frascos. Los pasos de granulación, secado y mezclado de esta partida de demostración se realiza con éxito. Los intentos de envasado del polvo utilizando una envasado de husillo se efectúan con éxito. El peso envasado en los frascos se mantiene siempre sin complicaciones a lo largo de todo el estudio.

40 La optimización del proceso de fabricación del valganciclovir polvo (tamaño de partida: 30 kg) consta del mezclado seco, la adición de la solución de granulación, la granulación húmeda, la molienda húmeda, el secado en lecho fluidizado, la molienda seca, el mezclado y el envasado en los frascos. Se fabrica un total de 9 partidas de desarrollo

ES 2 391 912 T3

a escala de producción para optimizar los parámetros de cada paso de la fabricación del valganciclovir polvo para constitución.

Proceso de fabricación:

5 Se introducen en una mezcladora/granuladora de alto cizallamiento el valganciclovir clorhidrato, la manita (Parteck M200), la Povidona K30 y el ácido fumárico y se mezclan en seco. Después del mezclado seco se añade la solución de granulación al granulador de alto cizallamiento. La solución de granulación consta de benzoato sódico, sacarina sódica y agua purificada y se prepara antes de iniciar el paso de mezclado en seco. Es crítica la transferencia de
10 toda la solución de granulación para asegurar que se recuperará el 100 % del benzoato sódico para el producto final. Después del granulador, la granulación húmeda se muele a través de un molido de tipo Fitzmill para mejorar la fluidez del material y se transfiere a un secador de lecho fluidizado. Se compara la molienda y la no molienda de la granulación húmeda. Después del secador, la granulación seca se muele en un molino Fitzmill. Entonces se
15 mezclan los gránulos con el saborizante premezclado. Se efectúa una comparación entre el premezclado del saborizante y la adición del saborizante tal cual directamente a la mezcla. A continuación se envasa la mezcla en polvo en los frascos y se empaqueta. Las adiciones de materiales y las transferencias durante el proceso de fabricación se realizan mediante un sistema de transferencia con vacío.

20 Se hace el seguimiento y la evaluación de los siguientes parámetros de proceso durante el trabajo de desarrollo.

La granulación de la mezcla seca (distribución del tamaño de partícula de la mezcla);
la granulación húmeda [volumen de agua en la solución de granulación, velocidad de adición de la solución (182-558 g/min)] hasta el punto final de la granulación (tiempo, Kw, visual);

25 (c) el secado en lecho fluidizado, [punto final del secado (LOD)]
molienda seca a una velocidad de de 1000-4500 rpm;
mezclado final [tiempo de mezclado final (adición del saborizante), 5-15 minutos, uniformidad de las dosis unitarias, ensayos de ingrediente farmacéuticamente activo y conservante, análisis de tamices, densidad aparente y compactada];

30 envasado en frascos (velocidad de la husillo: 400-800 rpm);
(g) determinación de la fluidez; se evalúa la fluidez del polvo determinando las propiedades de empaquetado a partir de la densidad aparente. Se emplean los valores del índice Carr (CI) para evaluar la fluidez de la mezcla molida en seco, de la mezcla final y de las muestras envasadas en los frascos, que se calculan mediante la ecuación siguiente:

35
$$CI = (densidad compactada - densidad aparente \times 100) / densidad compactada$$

Los valores del CI para las muestras de molienda seca se sitúan entre 12,66 y 39,19.

40 En todas las partidas se observan diferentes perfiles de distribución de tamaño de partícula para la molienda seca. Estos resultados se atribuyen al hecho de que los procesos de granulación varían en cada partida (a saber, el volumen de la solución de granulación, el tiempo de adición, la velocidad de entrega, la velocidad de alimentación, la velocidad de descarga, etc.).

Observaciones:

45 Los perfiles de distribución del tamaño de partícula de la mezcla final de las partidas nº 303 y nº 493 guardan buena coincidencia con los datos de los análisis de tamizado de la segunda partida de demostración. Hay una cantidad ligeramente mayor de partículas finas (<75 µm) en las partidas nº 303 y nº 493 si se comparan con la segunda
50 partida de demostración. El agua utilizada para la solución de granulación se sitúa entre 2,7 y 3,45 kg para las dos partidas. El tiempo de adición de la solución de granulación se sitúa en el intervalo de 4-5,5 minutos. El tiempo de masa húmeda se sitúa entre 1,5 y 2 minutos. El punto final de secado (LOD) de las muestras de puerta de muestras se sitúa en el intervalo del 1,8 al 2,13%.

55 Los valores CI de las muestras de la mezcla final se sitúan entre 17,44 y 33,80, lo cual indica que el comportamiento de la fluidez está entre mediano y muy pobre. Las partidas nº 283, nº 293 y nº 473, que contienen cantidades mayores de partículas de 250 µm, presentan una fluidez mejor que las partidas que contienen cantidades mayores de partículas finas.

60 Dentro de una partida no hay diferencias significativas entre la fluidez de las muestras envasadas en frascos durante la fase inicial, central o final del envasado, pertenecientes a la partida nº 283 o nº 293. Se observan ligeras diferencias en las propiedades de fluidez entre ambas partidas. Los valores CI se sitúan entre 19,10 y 24,18, lo cual indica que la fluidez es regular.

Resultados de los ensayos analíticos:

Todas las partidas tienen una uniformidad de contenido aceptable con valores de %RSD (desviación estándar relativa) menores que el criterio de aceptación del 5,0%.

El valor de ensayo analítico medio del benzoato sódico en la partida nº 293 es del 85,5%, que está dentro del límite del criterio de aceptación. En esta partida no se realiza el enjuague con agua del recipiente del benzoato sódico, lo cual se traduce en una pérdida de benzoato sódico. Por tanto, es necesario efectuar un paso de enjuague para asegurar que el benzoato sódico se transfiere en su totalidad.

En las partidas nº 303 y nº 323 se utilizan 1,7 kg de agua para preparar la solución de granulación. Las dos partidas obtenidas tienen niveles bajos de benzoato sódico. Esto puede derivarse de la cantidad insuficiente de agua para disolver el benzoato sódico. Por tanto, se tendrá que emplear una cantidad mayor de agua para asegurar que la totalidad del benzoato sódico pasa a la solución.

El estudio del tiempo de mezcla de la partida nº 333 indica que el benzoato sódico y el valganciclovir presentan buena uniformidad de contenido en todos los momentos investigados (5, 7,5 y 10 minutos). Sin embargo, los datos del tiempo de mezcla de la partida nº 493 indica que el valganciclovir tiene mejor uniformidad de contenido a los 5 y 10 minutos, mientras que el benzoato sódico tiene mejor uniformidad de contenido a los 7,5 y 10 minutos. En base a estos datos se elige un tiempo de mezclado de 10 minutos para asegurar que se va a obtener una buena uniformidad de contenido tanto para valganciclovir como para el benzoato sódico. El premezclado del saborizante en la partida nº 283 no se traduce en una mejora significativa de la uniformidad de contenido de saborizante en el producto. Por consiguiente no se incluye el paso de mezclado previo del saborizante en el proceso final. El envasado en frascos con una máquina del tipo All-Fill Servometer Filling machine.

En conjunto, los datos físicos y analíticos son aceptables para todas las partidas. Se observa una mayor fluctuación del peso en la mezcla final de polvo de la partida nº 323 cuando se aplica una velocidad de husillo de 600 rpm para llenar los frascos. Por lo tanto se elige una velocidad de husillo de 450 rpm para el proceso del envasado.

Recomendación de proceso de fabricación de partidas para el registro sanitario:

Para el procedimiento de mezcla seca se cargan en un granulador PMA 65 la manita (Parteck M200), la Povidona K30, el ácido fumárico en polvo y el valganciclovir clorhidrato y se mezclan en seco durante 7 minutos con una velocidad de hélice de 200 ± 50 rpm y una velocidad de triturador de 1000 ± 50 rpm. Para la adición de la solución y la granulación húmeda se requiere un total de 3,45 kg de agua (solución de granulación y enjuague) para el proceso de granulación. La solución de granulación se tiene que introducir en el PMA 65 durante $4 \pm 0,5$ minutos con una velocidad de hélice de 200 ± 50 rpm y una velocidad de triturador de 1000 ± 50 rpm. La masa húmeda deberá mezclarse durante $1 \pm 0,5$ minutos más con las mismas velocidades de hélice y de triturador. No se requiere una molienda en húmedo.

Para el secado, se introducen los gránulos del PMA 65 en un secador de lecho fluidizado y se secan hasta un LOD del 1,3 al 3,0%, pero como objetivo un 2,25%. La temperatura a conseguir en el producto es de 50°C (intervalo aceptable: de 48°C a 52°C). Para la molienda, se muelen los gránulos secos en un molino Fitzmill con una velocidad de 2400 ± 50 rpm, empleando una placa del nº 0 con las cuchillas hacia delante. Para el mezclado, no se requiere que el saborizante se haya premezclado. Tienen que mezclarse los gránulos molidos con el sabor tutti-frutti en una mezcladora de tipo arcón desplazable de 3 pies cúbicos durante 10 minutos con una velocidad de 10 rpm. Para el envasado del producto en frasco se emplea una máquina del tipo All-Fill Powder Filling Machine con una velocidad de husillo de 450 rpm y una velocidad de goteo de 100 rpm.

Se fabrica un total de tres partidas para el registro sanitario (partidas nº 024, nº 034 y nº 044) a escala de producción (30 kg) para evaluar los parámetros establecidos para cada paso de fabricación del valganciclovir polvo para constitución. Las densidades aparente y compactada de las mezclas finales de las partidas nº 024, 034 y 044 son similares. Todas las partidas presentan propiedades de fluidez de la mezcla final entre regular y pobre (valores del índice Carr entre 21,79 y 31,46).

Los resultados de los ensayos analíticos del valganciclovir y del benzoato sódico para las partidas nº 024, nº 034 y nº 044 están dentro de los límites del criterio de aceptación. La uniformidad de la mezcla se sitúa entre el 96,4% y el 102,9% para el valganciclovir y entre el 96,4% y el 100,0% para el benzoato sódico. La %RSD se sitúa dentro del intervalo del 0,3 al 1,2% para el valganciclovir y el benzoato sódico. Todos los resultados analíticos indican una uniformidad de contenido aceptable, con valores de %RSD menores que los criterios de aceptación de validación del 5,0%.

Se fabrican con éxito tres partidas para el registro sanitario del valganciclovir polvo para constitución aplicando los parámetros de proceso establecidos a raíz de las partidas de desarrollo. Las tres partidas cumplen los límites del criterio de aceptación. Los datos obtenidos durante el proceso y los datos analíticos recogidos indican que el

proceso de fabricación está bien controlado y es capaz de proporcionar una calidad de producto consiste con arreglo a las normas habituales de la llamada "good manufacturing practice" (GMP).

Eficacia del conservante:

5 La solución constituida contiene el benzoato sódico en una concentración del 0,1%. Esta solución tiene una eficacia conservante satisfactoria en sentido bactericida y fungicida dentro de los frascos de vidrio, lo cual asegura que a lo largo del período de uso del producto estará presente una eficacia antimicrobiana aceptable.

10 Biodisponibilidad comparativa de la formulación clínica frente a la formulación comercializada:
El objetivo primario de este estudio consiste en determinar la bioequivalencia del ganciclovir de la solución oral de valganciclovir tutti-frutti (F01-02) y Valcyte[®], la formulación comercial de tabletas de 450 mg de valganciclovir clorhidrato, para una dosis de 900 mg administrada en un estado de no ayunas. El objetivo secundario es comparar la exposición sistémica del ganciclovir de la solución oral del valganciclovir con sabor de fresa (J05) con el valganciclovir de la solución oral con sabor tutti-frutti (F01-02) para una dosis de 900 mg.

15 Tanto para el AUC 0-24 (área debajo de la curva para las 0-24 horas) como para la C_{máx} (pico de concentración máxima), el intervalo de confianza del 90% (CI) de las relaciones medias de la tableta con respecto a la solución oral con sabor tutti-frutti se sitúa plenamente dentro de la región de aceptación del 80% al 125% ([96, 104] y [89, 101] para el AUC 0-24 y la C_{máx}, respectivamente). Puede concluirse por tanto que existe bioequivalencia de la tableta y de la solución oral con sabor tutti-frutti en lo que respecta a los niveles en plasma de ganciclovir. En base a los valores medios del AUC de ganciclovir, la solución oral con sabor tutti-frutti proporciona exposiciones similares, conocidas por ser seguras y eficaces. La PK del ganciclovir, obtenida por comparación de la formulación de sabor tutti frutti frente a la formulación con sabor de fresa, es muy similar en términos de C_{máx} y AUC, traduciéndose en un 90% de CI frente a las relaciones medias del 96% al 109% y del 94% al 101%, respectivamente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de:
- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y
- (b) ácido fumárico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.
- 10 2. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, en la que el valganciclovir clorhidrato está presente en una cantidad del 10% al 90% en peso de la composición total.
- 15 3. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 1 y de 3 a 5, en la que el ácido fumárico está presente en una cantidad que baja el pH de la solución constituida del valganciclovir clorhidrato hasta un pH de 3,8 o menos.
- 20 4. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, que contiene además una cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico.
5. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 4, en la que el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la lactosa.
- 25 6. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 4 o 5, en la que el agente diluyente no higroscópico es la manita.
7. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 4 a 6, en la que el agente diluyente no higroscópico está presente en un cantidad de hasta el 90% en peso de la composición total.
- 30 8. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 7, en la que la forma de dosificación tiene la composición siguiente:

Componentes	Peso unitario mg/120 mg
valganciclovir HCl	55,15 ¹
Povidona K30	2,00
ácido fumárico	2,00
benzoato sódico	1,00
sacarina sódica	0,25
manita	57,80
sabor tutti-frutti	1,80

¹ equivalentes a 50 mg de valganciclovir (base libre) referidos a materia seca.

- 35 9. Uso de las formas de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 8 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus herpes simplex y el citomegalovirus.