

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 778**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/215 (2006.01)

A61P 31/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.08.2006 PCT/CN2006/002043**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2007 WO07112619**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.08.2006 E 06775361 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016 EP 2005945**

54 Título: **Gránulos de oseltamivir fosfato y método de preparación de los mismos**

30 Prioridad:

04.04.2006 CN 200610066995

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

09.03.2017

73 Titular/es:

**INSTITUTE OF PHARMACOLOGY AND
TOXICOLOGY ACADEMY OF MILITARY MEDICAL
SCIENCES P.L.A. CHINA (100.0%)
27, TAIPING ROAD, HAIDIAN DISTRICT
BEIJING 100850, CN**

72 Inventor/es:

**LI, SONG;
ZHONG, WU;
XIAO, JUNHAI;
XIE, YUNDE;
LI, XINGZHOU;
CUI, HAO y
ZHENG, ZHIBING**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

Observaciones :

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques
o Bemerkungen) en el folleto original publicado
por la Oficina Europea de Patentes**

ES 2 604 778 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

Gránulos de oseltamivir fosfato y método de preparación de los mismos

Campo de la técnica

La presente invención se refiere a gránulos de oseltamivir fosfato y el método de preparación de los mismos.

5 Antecedentes de la técnica

Se ha desarrollado recientemente un fármaco contra el virus de la gripe que es un inhibidor de la neuraminidasa (NA). Como inhibidor de la NA desarrollado recientemente, oseltamivir fosfato es eficaz contra el virus de la gripe tipo A y B y tiene las ventajas de ser un fármaco rápido, bien tolerado por el paciente y con una seguridad alta, y que se usa para la prevención y el tratamiento de la gripe. El oseltamivir fosfato es un fármaco terapéutico para prevenir y controlar la pandemia de la gripe que usan la Organización Mundial de la Salud y el Ministerio de Salud Pública Chino, y también es un fármaco reservado como estrategia nacional para prevenir y controlar pandemias de gripe en China u otros países en el mundo.

Actualmente, la forma comercial de preparación de oseltamivir en China es en cápsula, su unidad de dosificación es de 98,5 mg/gránulo (que contiene 75 mg de oseltamivir), según el peso corporal-dosificación la tabla recomendada para niños de más de 1 año, proporciona una dosis de oseltamivir fosfato como se cita a continuación:

Peso corporal	Dosis recomendada (proporcionada durante 5 días)
≤15 kg	30 mg, dos veces al día
>15-23 kg	45 mg, dos veces al día
>23-40 kg	60 mg, dos veces al día
>40 kg	75 mg, dos veces al día

Claramente, debido a la alta dosis, la cápsula no se puede administrar de forma exacta en pacientes pediátricos, especialmente en niños de baja edad, y no se puede de esta manera garantizar la seguridad de administración; por otro lado, ya que las personas mayores, niños y pacientes graves con gripe tragan con molestias o dificultad, la dosificación en forma de cápsula no es adecuada para estas personas en particular. Por lo tanto, es necesario desarrollar una nueva forma de dosificación de oseltamivir fosfato adecuada para personas mayores, niños y pacientes graves con gripe.

La suspensión oral de oseltamivir Tamiflu está descrita en "Tamiflu: EPAR – Scientific Discussion" publicada por la EMEA (del inglés, Agencia Europea de Medicamentos) en 2005.

25 Compendio de la invención

El autor ha desarrollado unos gránulos de oseltamivir fosfato que tienen una pluralidad de ventajas; por ejemplo, los gránulos son solubles en agua, los cuales se pueden tomar después de mezclarlos con agua, y de esta manera ser adecuados para niños y pacientes que tienen dificultad para tragar las cápsulas. La dosis de administración se puede seleccionar convenientemente según la edad y el peso corporal de los pacientes. Por otra parte, la preparación es simple y de bajo coste.

Por lo tanto, la presente invención en un aspecto se refiere a gránulos de oseltamivir fosfato en independencia de lo descrito en las reivindicaciones 1-4.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un método para la preparación de gránulos de oseltamivir fosfato, como se describe en independencia de la reivindicación 6.

Según otra realización de la presente invención, los gránulos de oseltamivir fosfato contienen por dosis unitaria 15 mg o 25 mg de oseltamivir.

Los gránulos de la presente invención se preparan en un material blando con el 30-55% v/v, preferiblemente el 40% v/v de una disolución acuosa de etanol como agente humectante. Por tanto, los gránulos que se obtienen tienen un grado apropiado de rigidez, buena fluidez, cantidad exacta de envasado, contenido uniforme, y alto grado de liberación.

Las formulaciones más preferidas según la presente invención se demuestran en Ejemplos.

Los gránulos de oseltamivir fosfato de la presente invención se preparan mediante las siguientes etapas:

- 1) secar el oseltamivir fosfato, el diluyente y el aglutinante a 40-60°C durante 4 horas, moler y pasar a través de un tamiz de malla 100;
- 2) pesar exactamente el oseltamivir fosfato, el diluyente y el aglutinante en la cantidad de formación, mezclar uniformemente por un método de aumento equivalente para proporcionar una mezcla en polvo;
- 5 3) preparar el material blando con el 30-55% v/v de la disolución acuosa de etanol, pasar a través de un tamiz de malla 14 y granular;
- 4) secar completamente los gránulos húmedos a 45-60°C, acabar los gránulos pasándolos a través de un tamiz de malla 14 para proporcionar gránulos secos;
- 10 5) pasar los gránulos secos a través de un tamiz N° 5 para eliminar los polvos finos, determinar el contenido de los gránulos farmacéuticos primarios y la humedad, definir la cantidad de envasado, envasar; para proporcionar gránulos de oseltamivir fosfato.

Los gránulos de la presente invención están en forma de dosificación unitaria, se pueden envasar en un bote o un una bolsa. Por bote o bolsa contienen de 0,6-6 g de gránulos. Preferiblemente, la formulación se envasa utilizando una lámina compuesta de aluminio y plástico, por bolsa contiene de 0,6-6 g de gránulos.

- 15 Se ha encontrado por ensayo de los gránulos obtenidos que los gránulos de la presente invención (especialmente los gránulos preparados mediante la formulación preferida) tienen las siguientes ventajas:
- (1) apropiado grado de rigidez, buena fluidez, cantidad de envasado exacta, contenido uniforme, y alto grado de liberación;
 - (2) buena estabilidad de los gránulos, largo tiempo de almacenamiento;
 - 20 (3) los gránulos son solubles en agua; la disolución acuosa resultante es clara y transparente y tiene buen sabor; los niños muestran satisfacción por ellos, y en paralelo, se mejora la biodisponibilidad del oseltamivir fosfato;
 - (4) la administración de los gránulos es cómoda, se disuelve en la boca inmediatamente, se puede tomar por la boca o con agua;
 - 25 (5) el proceso de producción es simple y de bajo coste;
 - (6) la determinación de la dosis de administración en pacientes pediátricos es fácil.

Realizaciones

Ejemplo 1

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 15 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	19,7 g (que contienen 15 g de oseltamivir)
Sacarosa	568,3 g
Povidona k30	12 g
Cantidad total	600 g

30 El oseltamivir fosfato y los adyuvantes se molieron para pasar a través de un tamiz de malla 100. El oseltamivir fosfato, la povidona k30 y la sacarosa se pesaron exactamente en la cantidad de la formulación, y se mezclaron uniformemente mediante un método de aumento equivalente; la mezcla se preparó en un material blando con el 40% v/v de la disolución acuosa de etanol, se pasó a través de un tamiz de malla 14 y se granuló. Los gránulos húmedos se secaron a 45-60°C en una estufa, finalizando haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 14, se tamizan utilizando el N° 5 para eliminar el polvo fino. Se determinaron el contenido del fármaco primario de los gránulos y la humedad, y se determinó la cantidad de envasado. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 0,6 g/por dosis unitaria, que contiene 15 mg de oseltamivir.

40 Los gránulos que se obtienen se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 30 mg o 45 mg de oseltamivir.

ES 2 604 778 T3

Ejemplo 2

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 15 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	19,7 g (que contienen 15 g de oseltamivir)
Sacarosa	968,3 g
Povidona k30	12 g
Cantidad total	1.000 g

- 5 El oseltamivir fosfato y los adyuvantes se molieron para pasar a través de un tamiz de malla 100. El oseltamivir fosfato, la povidona k30 y la sacarosa se pesaron exactamente en la cantidad de la formulación, y se mezclaron uniformemente mediante un método de aumento equivalente; la mezcla se preparó en un material blando con el 40% v/v de la disolución acuosa de etanol, se pasó a través de un tamiz de malla 14 y se granuló. Los gránulos húmedos se secaron a 45-60°C en una estufa, finalizando haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 14, se tamizan utilizando el N° 5 para eliminar el polvo fino. Se determinaron el contenido del fármaco primario de los gránulos y la humedad, y se determinó la cantidad de envasado. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1,0 g/por dosis unitaria, que contiene 15 mg de oseltamivir.

10 Los gránulos que se obtienen se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 30 mg o 45 mg de oseltamivir.

Ejemplo 3

- 15 Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	32,83 g (que contienen 25 g de oseltamivir)
Sacarosa	947,17 g
Povidona	20 g
Cantidad total	1.000 g

El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

- 20 Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg o 45 mg de oseltamivir.

Ejemplo 4

Preparación de gránulos de oseltamovir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	39,4 g (que contienen 30 g de oseltamivir)
Sacarosa	1.136,6 g
Povidona	24 g
Cantidad total	1.200 g

ES 2 604 778 T3

El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1,2 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg o 45 mg de oseltamivir.

5 Ejemplo 5

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	59,1 g (que contienen 45 g de oseltamivir)
Sacarosa	1.704,9 g
Povidona	36 g
Cantidad total	1.800 g

El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

10 Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg o 75 mg de oseltamivir.

Ejemplo 6

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	78,8 g (que contienen 60 g de oseltamivir)
Sacarosa	2.273,2 g
Povidona	48 g
Cantidad total	2.400 g

15 El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 75 mg o 90 mg de oseltamivir.

Ejemplo 7

20 Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	98,49 g (que contienen 75 g de oseltamivir)
Sacarosa	2.841,51 g
Povidona	60 g
Cantidad total	3.000 g

ES 2 604 778 T3

El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg o 150 mg de oseltamivir.

5 Ejemplo 8

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	197,2 g (que contienen 150 g de oseltamivir)
Sacarosa	5.683,6 g
Povidona	120 g
Cantidad total	6.000 g

El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

10 Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 75 mg, 90 mg o 150 mg de oseltamivir.

Ejemplo 9

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 15 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	32,83 g (que contienen 25 g de oseltamivir)
Sacarosa	947,17 g
Carboximetilcelulosa sódica	20 g
Cantidad total	1.000 g

15 El oseltamivir fosfato y los adyuvantes se molieron para pasar a través de un tamiz de malla 100. El oseltamivir fosfato, la carboximetilcelulosa sódica y la sacarosa se pesaron exactamente en la cantidad de la formulación, y se mezclaron uniformemente mediante un método de aumento equivalente; la mezcla se preparó en un material blando con el 40% v/v de la disolución acuosa de etanol, se pasó a través de un tamiz de malla 14 y se granuló. Los gránulos húmedos se secaron a 45-60°C en una estufa, finalizando haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 14, se tamizan utilizando el N° 5 para eliminar el polvo fino. Se determinaron el contenido del fármaco primario de los gránulos y la humedad, y se determinó la cantidad de envasado. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1,0 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

20 Los gránulos que se obtienen se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg o 75 mg de oseltamivir.

25 Ejemplo 10

Ejemplo 10

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 25 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	32,83 g (que contienen 25 g de oseltamivir)

Sacarosa	947,17 g
Metilcelulosa sódica	20 g
Cantidad total	1.000 g

5 El oseltamivir fosfato y los adyuvantes se molieron para pasar a través de un tamiz de malla 100. El oseltamivir fosfato, la metilcelulosa sódica y la sacarosa se pesaron exactamente en la cantidad de la formulación, y se mezclaron uniformemente mediante un método de aumento equivalente; la mezcla se preparó en un material blando con el 40% v/v de la disolución acuosa de etanol, se pasó a través de un tamiz de malla 14 y se granuló. Los gránulos húmedos se secaron a 45-60°C en una estufa, finalizando haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 14, se tamizan utilizando el N° 5 para eliminar el polvo fino. Se determinaron el contenido del fármaco primario de los gránulos y la humedad, y se determinó la cantidad de envasado. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1,0 g/por dosis unitaria, que contiene 25 mg de oseltamivir.

10 Los gránulos que se obtienen se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 50 mg o 75 mg de oseltamivir.

Ejemplo 11

(no según la invención)

Preparación de gránulos de oseltamivir fosfato en 150 mg de indicación

Ingredientes	Peso
oseltamivir fosfato (basado en el producto seco)	197,2 g (que contienen 150 g de oseltamivir)
Sacarosa	752,8 g
Povidona	50 g
Cantidad total	1.000 g

15 El método de preparación se describió en el Ejemplo 1. Los gránulos obtenidos se envasaron con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 1 g/por dosis unitaria, que contiene 150 mg de oseltamivir.

Los gránulos obtenidos se pueden envasar también en envases unitarios que contienen 15 mg, 30 mg, 45 mg, 60 mg, 75 mg, o 90 mg de oseltamivir.

20 Ejemplo 12

Ensayo de solubilidad y dispersabilidad de oseltamivir fosfato

Después de obtener los gránulos en el Ejemplo 1, se dispusieron en agua en una disolución que contiene 5 mg/ml de oseltamivir, el pH se analizó hasta que fuera aproximadamente 5,4, la disolución era de neutra a débilmente ácida, no tenía estímulo en el cuerpo humano, tenía buen sabor, y era favorable en el uso en pacientes.

25 Según a los requerimientos de la Farmacopea China, edición 2005, Part 2, Anexo IX B, el segundo método (método de la doble malla), la suma del N°1 del producto de gran tamaño y del N° 5 del producto de tamaño reducido, no deberían de exceder el 15% de las muestras de ensayo. Los resultados del ensayo mostraron que las muestras de gránulos citadas estaban totas en conformidad con los requerimientos de la Farmacopea China para garantizar completamente la uniformidad del tamaño de partícula de los gránulos, para que la calidad de los gránulos no estuvieran influenciados por el aglutinamiento o ruptura por la humedad durante el transporte y el almacenamiento.

30 A 10 g de dichas muestras de gránulos se le añadieron 200 ml de agua caliente, se agitaron durante 5 minutos, y se observó la solubilidad de las muestras. Los resultados de los ensayos mostraron que las muestras se disolvieron completamente, no aparecieron materias extrañas, en conformidad con los requerimientos de la Farmacopea China, edición 2005, Part 2, Anexo IN. Los gránulos solubles de oseltamivir fosfato preparados se pueden dispersar o
35 disolver completamente en agua, tanto como para asegurar la biodisponibilidad de los gránulos y ser convenientes para el uso en pacientes.

REIVINDICACIONES

1. Gránulos de oseltamivir fosfato, que tienen una composición de:

oseltamivir fosfato	3,28% peso
sacarosa	94,72% peso
povidona k30	2,00% peso
2. Gránulos de oseltamivir fosfato, que tienen una composición de:

oseltamivir fosfato	1,97% peso
sacarosa	96,83% peso
povidona k30	1,20% peso
3. Gránulos de oseltamivir fosfato, que tienen una composición de:

oseltamivir fosfato	3,28% peso
sacarosa	94,72% peso
Carboximetilcelulosa sódica	2,00% peso

- 5 4. Gránulos de oseltamivir fosfato, que tienen una composición de:
- | | |
|-----------------------------|-------------|
| oseltamivir fosfato | 3,28% peso |
| sacarosa | 94,72% peso |
| Carboximetilcelulosa sódica | 2,00% peso |

5. Gránulos de oseltamivir fosfato según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que por dosis unitaria contengan 15 mg o 25 mg de oseltamivir.

6. Un método para preparar los gránulos de oseltamivir fosfato según la reivindicación 1, que comprende las etapas de:

- 10 moler el oseltamivir fosfato y los adyuvantes para hacerlos pasar a través de un tamiz de malla 100;
- pesar exactamente el oseltamivir fosfato, la povidona k30, y la sacarosa en una cantidad de la formulación, y mezclar uniformemente mediante un método de aumento equivalente;
- 15 preparar la mezcla en un material blando con el 40% v/v de disolución acuosa de etanol, hacerla pasar a través de un tamiz de malla 14 y granular; secar los gránulos húmedos a 45-60°C en una estufa, darles acabado haciéndolos pasar a través de un tamiz de malla 14, tamizar utilizando el N° 5 para eliminar el polvo fino;
- determinar el contenido del fármaco primario de los gránulos y la humedad, y determinar la cantidad de envasado;
- envasar los gránulos obtenidos con una lámina compuesta de aluminio y plástico en envases de 0,6 g/por dosis unitaria, que contiene 15 mg de oseltamivir.