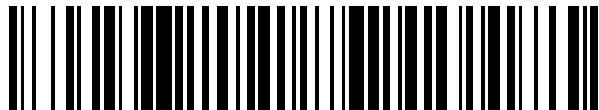


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 103**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/12** (2006.01)

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/522** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.04.2014 PCT/TR2014/000124**

87 Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015 WO15016789**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.04.2014 E 14736479 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.05.2017 EP 3027215**

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

30 Prioridad:

**02.08.2013 TR 201309416**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**07.08.2017**

73 Titular/es:

**Ali Raif Ilaç Sanayi ve Ticaret Anonim Sirketi  
(100.0%)  
Eski Büyükdere Cad. Destegül Sok. No:4 4.  
Levent  
34418 Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**KESGIN, DIDEHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 629 103 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 de valganciclovir

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a la formulación en polvo de hidrocloreto de valganciclovir para administración oral después de ser reconstituida en agua.

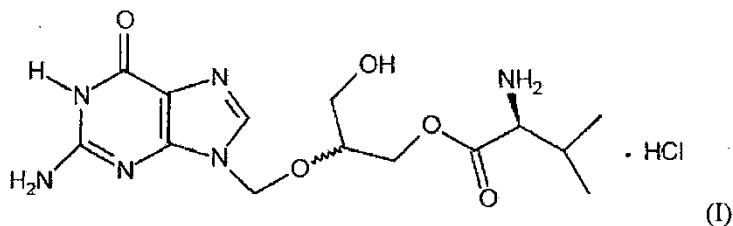
**Técnica anterior**

El hidrocloreto de valganciclovir es un fuerte agente antiviral que se utiliza en el tratamiento de la retinitis por citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y en la prevención de la enfermedad por citomegalovirus (CMV) en pacientes con trasplante de órganos sólidos.

10 El valganciclovir es un profármaco que es éster L-valílico de ganciclovir. Existe como la mezcla de dos diastereoisómeros. Cuando se administran por vía oral, ambos diastereoisómeros se convierten rápidamente en ganciclovir. El ganciclovir es un análogo sintético de la guanina.

15 La ventaja de valganciclovir es que muestra un efecto similar *in vivo* al del ganciclovir administrado por vía intravenosa, mientras que es más eficaz que las cápsulas de ganciclovir cuando se trata de administración oral. Ganciclovir fue aprobado por la FDA en marzo de 2001 para su uso en la inducción del tratamiento de retinitis por CMV, en el tratamiento de mantenimiento después de la inducción o para su uso en pacientes con retinitis por CMV inactiva. Además, se aprobó el uso de Valganciclovir para la profilaxis de CMV tras el trasplante de corazón, riñón o riñón-páncreas.

20 El nombre químico del hidrocloreto de valganciclovir es monohidrocloreto de éster 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metoxi]-3-hidroxi-propílico de L-valina. (I)



El hidrocloreto de valganciclovir está disponible comercialmente con el nombre comercial Valcyte® en forma de comprimido o en forma de polvo para solución oral.

25 La fórmula molecular del hidrocloreto de valganciclovir es  $C_4H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$ , mientras que el peso molecular del mismo es de 390,83. El hidrocloreto de valganciclovir es un compuesto hidrófilo polar con una solubilidad de 70 mg/ml en agua a 25 °C a pH 7,0 y un coeficiente de reparto n-octanol-agua de 0,0095 a pH 7,0. El pKa del hidrocloreto de valganciclovir es 7,6. El hidrocloreto de valganciclovir es totalmente soluble en condiciones ácidas con una solubilidad máxima superior a 200 mg/ml a un pH en el intervalo de 4-6. El hidrocloreto de valganciclovir tiene máxima estabilidad a un pH inferior a 3,8.

30 El hidrocloreto de valganciclovir, en forma sólida, muestra una estabilidad física, química y a la luz aceptable cuando se almacena en condiciones de temperatura ambiente. No se requieren condiciones especiales de almacenamiento, salvo evitar la humedad excesiva.

35 En el estado de la técnica, la solicitud PCT N° WO2008/071573 (F.Hohmann-LA Roche AG) con respecto a la formulación en polvo de valganciclovir se refiere a una forma farmacéutica sólida para administración oral, que después de reconstituirla en agua dicha formulación comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de hidrocloreto de valganciclovir y ácido fumárico, que es un ácido orgánico no higroscópico.

Se describe el uso de ácido cítrico o acetato de potasio en soluciones ácidas para estabilizar el valganciclovir (Stefanidis Dimitrios et al., "Reactivity of valganciclovir in aqueous solution" Drug Development and Industrial Pharmacy octubre de 2005, volumen 31, n° 9, páginas 879-884, XP009105970 ISSN: 0363-9045).

40 Se describe la estabilidad del valganciclovir en preparaciones acuosas en condiciones ácidas (Henkin Carolyn C. et al., "Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations", American Journal of Health-system Pharmacists, 1 de abril, 2003, volumen 60, n° 7, páginas 687-690, XP009105971 ISSN: 1079-2082). Los datos de estabilidad a corto plazo han demostrado que las formas farmacéuticas líquidas son inestables para el periodo de almacenamiento esperado del producto.

45 Por lo tanto, los esfuerzos se centraron en formas farmacéuticas en polvo para su posterior constitución con agua,

para proporcionar un periodo de almacenamiento razonable para el hidrocloreuro de valganciclovir y, por tanto, la forma farmacéutica líquida que se prepara a partir de la misma.

**Descripción de la invención**

5 La presente invención se refiere a la formulación en polvo de hidrocloreuro de valganciclovir para administración oral después de reconstituirla en agua.

10 La presente invención se refiere al uso de un ácido orgánico en la formulación con el fin de aumentar la estabilidad del valganciclovir y prolongar el periodo de almacenamiento de la forma farmacéutica líquida preparada a partir del polvo sólido, ya que el hidrocloreuro de valganciclovir es muy soluble en condiciones ácidas. Como ácido orgánico se selecciona ácido tartárico; en el que disminuye el pH de la solución a preparar por debajo de 3,5, aproximadamente hasta pH 3,0. El compuesto que se utiliza es ácido L-tartárico, que cumple con las especificaciones de la Farmacopea Europea.

La presente invención se refiere a la selección de la formulación más apropiada analizando el efecto del ácido orgánico usado en la formulación sobre los productos de degradación de valganciclovir.

Las formulaciones de ensayo se dan en la Tabla 1.

15 Tabla 1. Formulaciones de ensayo, Fórmula 1

|                    | <b>mg/120 mg</b> | <b>g/botella</b> | <b>Solución Preparada, mg/ml</b> |
|--------------------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Valganciclovir HCl | 55,15            | 5,515            | 55,15                            |
| Povidona K-30      | 2,0              | 0,2              | 2,0                              |
| Ácido L-tartárico  | 2,0              | 0,2              | 2,0                              |
| Benzoato sódico    | 1,0              | 0,1              | 1,0                              |
| Sacarina sódica    | 0,25             | 0,025            | 0,25                             |
| Manitol            | 57,8             | 5,78             | 57,8                             |
| Sabor Tutti Frutti | 1,8              | 0,18             | 1,8                              |
| Agua purificada    | c.s.             | c.s.             | 0,91 ml                          |
| <b>Total</b>       | 120 mg           | 12 g             | 10,0 ml                          |

Tabla 2. Formulaciones de ensayo, Fórmula 2

|                    | <b>mg/120 mg</b> | <b>g/botella</b> | <b>Solución Preparada, mg/ml</b> |
|--------------------|------------------|------------------|----------------------------------|
| Valganciclovir HCl | 55,15            | 5,515            | 55,15                            |
| Povidona K-30      | 2,0              | 0,2              | 2,0                              |
| Ácido fumárico     | 2,0              | 0,2              | 2,0                              |
| Benzoato sódico    | 1,0              | 0,1              | 1,0                              |
| Sacarina sódica    | 0,25             | 0,025            | 0,25                             |
| Manitol            | 57,8             | 5,78             | 57,8                             |
| Sabor Tutti Frutti | 1,8              | 0,18             | 1,8                              |
| Agua purificada    | c.s.             | c.s.             | 0,91 ml                          |
| <b>Total</b>       | 120 Mg           | 12 g             | 10,0 ml                          |

Como proceso de producción se utiliza la granulación húmeda.

5 En la presente invención, la formulación en polvo comprende benzoato sódico como agente conservante, sacarina sódica como edulcorante, manitol como agente de carga, tutti frutti como agente aromatizante y povidona K-30 como aglutinante.

Se ha realizado un estudio de estabilidad para ambas formulaciones preparadas; y los resultados de impurezas se analizan en la Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 3

| Comparación de los datos de estabilidad del polvo preparado para la solución oral |                                    |                |                                    |                |
|---|------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| Formulación   | Fórmula 1                          |                | Fórmula 2                          |                |
| Condiciones de almacenamiento   | Cuantificación % de Valganciclovir | Impureza total | Cuantificación % de Valganciclovir | Impureza total |
| Inicio  | 99,4%                              | 0,63%          | 99,2%                              | 1,45%          |
| 3 Meses 25 °C/60% HR  | 99,5%                              | 0,64%          | 99,0%                              | 1,53%          |
| 6 Meses 25 °C/60% HR  | 99,3%                              | 0,65%          | 98,5%                              | 1,57%          |
| 3 Meses 30 °C/65% HR  | 99,2%                              | 0,66%          | 98,6%                              | 1,67%          |
| 6 Meses 30 °C/65% HR  | 98,8%                              | 0,69%          | 98,3%                              | 1,73%          |

10 Tabla 4

| Comparación de los datos de estabilidad de las soluciones preparadas |                                    |                |                                    |                |
|--|------------------------------------|----------------|------------------------------------|----------------|
| Formulación  | Fórmula 1                          |                | Fórmula 2                          |                |
| Condiciones de almacenamiento  | Cuantificación % de Valganciclovir | Impureza total | Cuantificación % de Valganciclovir | Impureza total |
| Inicio   | 100,7%                             | 0,71%          | 102,1%                             | 1,75%          |
| 1 Mes 5 °C   | 100,5%                             | 0,75%          | 101,6%                             | 1,88%          |
| 2 Meses 5 °C   | 100,4%                             | 0,78%          | 99,4%                              | 1,94%          |
| 3 Meses 5 °C   | 100,4%                             | 0,82%          | 98,6%                              | 2,14%          |

Como se ve en la tabla, la Fórmula 1 (la formulación que comprende ácido tartárico) ha producido mejores resultados de impurezas al compararla con la Fórmula 2 (la formulación que comprende ácido fumárico).

**REIVINDICACIONES**

1. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir para administración oral después de reconstituirla en agua, caracterizada porque comprende ácido L-tartárico como estabilizante.
- 5 2. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir según la reivindicación 1, caracterizada porque el pH de la solución es inferior a 3,5.
3. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir según la reivindicación 1, caracterizada porque se prepara mediante granulación húmeda.
4. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende benzoato sódico como agente conservante.
- 10 5. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende sacarina sódica como edulcorante.
6. La formulación en polvo que comprende hidrocloreto de valganciclovir según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende manitol como agente de carga.