

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 697 807**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/58 (2007.01)

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: **19.06.2015 PCT/EP2015/001244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.02.2016 WO16015799**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15732162 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.08.2018 EP 3174521**

54 Título: **Comprimido masticable pediátrico que contiene agente antiviral y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

31.07.2014 WO PCT/EP2014/002097

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.01.2019

73 Titular/es:

**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, Dervenakion str.
15351 Pallini Attikis, GR**

72 Inventor/es:

**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHYMIOS;
SAMARA, VASILIKI;
KOUTRI, IOANNA;
KALASKANI, ANASTASIA;
KALANTZI, LIDA;
KAKOURIS, ANDREAS;
DIAKIDOU, AMALIA;
GOTZAMANIS, GEORGE;
GEORGOUSIS, ZAHARIAS y
FOUSTERIS, MANOLIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 697 807 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

Comprimido masticable pediátrico que contiene agente antiviral y procedimiento para su preparación

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica estable para administración oral que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un agente antiviral, y más particularmente Valaciclovir o sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo, y un método para su preparación.

Antecedentes de la invención

- 10 El aciclovir es un compuesto conocido ampliamente usado para el tratamiento de infecciones virales, particularmente infecciones causadas por el virus del herpes. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que el aciclovir es poco soluble en agua y presenta una biodisponibilidad oral deficiente, por lo que se requiere una administración intravenosa para lograr altas concentraciones en el plasma.

- 15 Valaciclovir o L-valil aciclovir es un profármaco de aciclovir, y se ha demostrado que posee propiedades antivirales. Se utiliza para el tratamiento de los mismos tipos de infecciones que el aciclovir. Más específicamente, se usa para las infecciones por el virus varicella zoster: herpes zoster, infecciones por el virus del herpes simple y las infecciones por citomegalovirus.

- 20 Una forma preferida de Valaciclovir es la sal de clorhidrato de Valaciclovir. Después de la administración oral, el clorhidrato de valaciclovir se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y se convierte casi completamente en aciclovir y L-valina mediante el metabolismo intestinal y/o hepático de primer paso mediante hidrólisis enzimática. Se ha demostrado que el valaciclovir proporciona una alta biodisponibilidad de aciclovir, mucho más alta que la obtenida con aciclovir oral, y es equivalente a los niveles plasmáticos obtenidos con las dosis de aciclovir intravenoso.

- 25 El nombre químico del clorhidrato de valaciclovir es L-valina, 2-[(2-amino-1,6-dihidro-6-oxo-9H-purin-9-il)metoxi] etil éster, monoclóhidrato y su fórmula molecular es $C_{13}H_{20}N_6O_4 \cdot HCl$ correspondiente a un peso molecular de 360,80 (para la sal HCl) y 324,34 (para la base libre). Es un polvo cristalino blanco a blanquecino. El clorhidrato de valaciclovir es soluble en agua e insoluble en diclorometano, la solubilidad máxima en agua a 25°C es de 174 mg/ml.

- 30 El documento US 5869095 B describe un comprimido masticable con una acción efervescente y un peso de comprimido menor de 3 g, que contiene al menos una sustancia farmacéuticamente activa, una base efervescente que comprende un ácido orgánico, comestible, sólido y un metal alcalino y/o metal alcalinotérreo carbonato y/o bicarbonato y al menos un relleno soluble, caracterizada porque las partículas de ácido y/o las partículas de carbonato de la base efervescente están recubiertas con un hidrocoloide.

- 35 El documento EP 1517617 B1 describe un comprimido de goma de mascar comprimida que comprende un centro de goma de mascar, dicho centro de goma que comprende una compresión de gránulos de base de goma y aditivos de goma de mascar, dichos aditivos de goma de mascar que comprenden edulcorantes y sabores, que al menos comprende una primera parte de dichos gránulos de base de goma que comprenden ingredientes de sabor o activos incorporaron goma de base, al menos una segunda parte de dichos gránulos de base de goma que comprenden gránulos de base de goma convencional.

- 40 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de proporcionar una composición de valaciclovir estable y amigable para el paciente para la administración oral, todavía existe la necesidad en la técnica de formas de dosis adaptadas a la edad apropiadas para niños. En particular, existe la necesidad de una formulación de comprimido enmascarada de sabor segura y efectiva, ideal para niños.

Sumario de la invención

- En consecuencia, es un objeto de la presente invención para proporcionar una formulación de dosis sólida estable para administración oral que contiene un agente antiviral, y en particular Valaciclovir o sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo como un ingrediente activo, que es adecuado para uso pediátrico.

- 45 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar un comprimido masticable que comprende Valaciclovir, que logre enmascarar el sabor amargo del ingrediente activo y proporciona una palatabilidad aceptable.

Otro objeto de la presente invención es la selección de la combinación óptima de excipientes farmacéuticamente aceptables y el método de preparación para lograr el perfil de disolución y la estabilidad apropiados para la forma de dosis terminada.

- 50 Además, es otro objeto de la presente invención proporcionar un comprimido masticable que comprende valaciclovir, que se puede formular en formas de dosis de diferentes concentraciones mediante el ajuste proporciona de las cantidades de los excipientes farmacéuticamente aceptables, así como el compuesto activo valaciclovir.

Un enfoque adicional de la presente invención es proporcionar un comprimido masticable que comprenda valaciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo que se fabrica a través de un proceso rápido, simple y económico.

- 5 De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende Valaciclovir en complejo con una resina, en la que la relación de Valaciclovir a la resina es 1:0,8.

- 10 De acuerdo con otra realización de la presente invención, un proceso para la preparación de un comprimido masticable que comprende un agente antiviral tal como Valaciclovir o sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo como un ingrediente activo en complejo con una resina en la que la relación de Valaciclovir a la resina es 1:0,8, que comprende las siguientes etapas:

- Mezcla seca de fármacos: resina en la resina 1:0,8;
- Amasado de la mezcla anterior con agua;
- Secado de la masa húmeda a 40°C;
- Molienda del complejo de fármaco-resina hasta que el tamaño de partícula sea menos de 250 µm;
- 15 - Mezclado seco del complejo de fármaco-resina y los excipientes de la fase interna;
- Mezclado con los excipientes de la fase externa;
- Tamizado del polvo para eliminar terrones;
- Comprimir la mezcla resultada en forma de dosificación de comprimido.

- 20 Otros objetos y ventajas de la presente invención se harán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada.

Descripción detallada de la invención

Para los fines de la presente invención, se considera que una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo es "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente que por sí solo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

- 25 Como ya se mencionó, el objeto principal de la presente invención es proporcionar una composición farmacéutica estable de valaciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo para administración oral apropiada para niños.

- 30 Debido a las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas entre la población adulta y pediátrica, existe la necesidad de desarrollar formulaciones específicamente estudiadas y diseñadas para niños. En niños, el tiempo de vaciado gástrico y el pH gástrico son variables, y existen diferencias en el área superficial de los sitios de absorción y la permeabilidad gastrointestinal. También se informan cambios en la función biliar de acuerdo con la edad, el agua corporal y el tejido adiposo, lo que puede llevar a diferencias en la disposición y eliminación del fármaco. En la mayoría de los casos, la dosis de un niño se calcula sobre la base del peso corporal, mientras que algunos casos basados en la superficie corporal también están en uso.

- 35 Una formulación ideal para niños permitirá dosis y frecuencia mínimas; tendrá un impacto mínimo en el estilo de vida; un mínimo de excipientes no tóxicos y tendrá una administración conveniente, fácil y confiable.

Los niños son una población muy heterogénea que incluye recién nacidos, bebés, niños pequeños, preescolares, niños en edad escolar y adolescentes. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar formulaciones adecuadas para todas las subpoblaciones pediátricas que utilizarán los productos.

- 40 La presente invención propone un comprimido masticable sabrosos para niños mayores de 6 años.

- La administración de fármacos por vía oral es la forma más común y más fácil de administrar un fármaco. Pero es un desafío en los niños que enfrentan problemas al tragar comprimidos. Los comprimidos masticables mejoran el cumplimiento en los niños ya que el comprimido se rompe y se mastica entre los dientes antes de la ingestión. Las ventajas de los comprimidos masticables incluyen palatabilidad, estabilidad, dosificación precisa, portabilidad y facilidad de administración. Además, no requieren agua, lo que significa que se pueden tomar en cualquier momento y en cualquier lugar.

- 45 El problema más importante encontrado en el desarrollo de formulaciones de valaciclovir de la presente invención fue el sabor extremadamente amargo del ingrediente activo. El gusto es un parámetro importante en la administración oral de medicamentos. En pacientes pediátricos, la aceptación de una forma de dosis depende principalmente de la preferencia de gusto del niño. Se han utilizado diferentes tecnologías de enmascaramiento del

gusto para abordar el problema del cumplimiento del paciente. El enmascaramiento del sabor de los fármacos amargos solubles en agua, especialmente los que tienen una dosis alta, es difícil de lograr mediante el uso de edulcorantes solos. Como consecuencia, se han utilizado técnicas más eficientes tales como el revestimiento, microencapsulación y granulación en combinación con los edulcorantes.

- 5 Los comprimidos masticables de la presente invención también pueden contener excipientes de formulación adicionales tales como diluyentes.

Los diluyentes aumentan el volumen de una composición farmacéutica sólida y pueden hacer que una forma de dosis farmacéutica sea más fácil de manejar para el paciente y el cuidador. Los diluyentes para composiciones sólidas incluyen, por ejemplo, dextratos, fructosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, xilitol, maltosa, maltodextrina, maltitol, lactosa, maltitol, lactosa.

La composición preferida de la presente invención comprende preferiblemente Emdex®, es decir, dextratos y Prosolv SMCC® 90, es decir, celulosa microcristalina silicificada.

- 15 Los dextratos es una mezcla purificada de sacáridos desarrollada a partir de la hidrólisis enzimática controlada del almidón. Es anhidro o hidratado. Además de la dextrosa, los dextratos contienen 3-5% en p/p de maltosa y polisacáridos superiores. Tiene un sabor dulce y produce una sensación refrescante en la boca.

La celulosa microcristalina silicificada es una mezcla de celulosa microcristalina y dióxido de silicio coloidal. Se utiliza ampliamente en fórmulas donde se requiere un equilibrio de flujo y compactación, ya que tiene propiedades de compactación mejoradas en comparación con la celulosa microcristalina convencional. La silicificación proporciona un flujo que es comparable a duplicar el tamaño de partícula de celulosa microcristalina además de una compactación superior.

El comprimido masticable propuesto por la presente invención comprende un complejo de valaciclovir con una resina de intercambio iónico en una relación específica con el fin de obtener un producto sabroso y apto para niños.

- 25 Las resinas de intercambio iónico (IER) se utilizaron ampliamente en el desarrollo de formulaciones de la presente invención como agentes de enmascaramiento del sabor. Los IER son polielectrolitos de alto peso molecular sólidos y convenientemente insolubles que pueden intercambiar sus iones móviles de igual carga con el medio circundante. El intercambio iónico resultante es reversible y estequiométrico con el desplazamiento de una especie iónica por otra. Las investigaciones de los últimos años han revelado que las IER son igualmente adecuadas para las tecnologías de administración de fármacos, incluidas las de liberación controlada, transdérmica, nasal, tópica y enmascaramiento del sabor. Al ser polímeros insolubles en agua de alto peso molecular, las resinas no son absorbidas por el cuerpo y, por lo tanto, son inertes.

Debido a que la mayoría de los medicamentos poseen sitios iónicos en su molécula, la carga de la resina proporciona un medio para unirlos de manera floja y este complejo evita la liberación del fármaco en la saliva, lo que produce de este modo un enmascaramiento del sabor. La naturaleza del complejo de resina de fármaco formado es tal que el pH promedio de 6,7 y la concentración de cationes de aproximadamente 40 meq/L en la saliva no pueden romper el complejo de resina de fármaco, pero es lo suficientemente débil como para ser degradado por el ácido clorhídrico presente en el estómago. Por lo tanto, el complejo de resina y fármaco es absolutamente insípido sin sabor posterior, y al mismo tiempo, su biodisponibilidad no es afectada.

- 40 Un factor crítico para preparar un complejo de fármaco-resina (RDC) fue la elección de la IER correcta. Valaciclovir.HCl contiene un resto de amina secundaria intercambiable, es decir, un centro catiónico. Por lo tanto, las resinas de intercambio catiónico son altamente recomendadas para la formación del complejo. Las resinas de intercambio iónico de ácidos catiónicos débiles, tales como Indion 204, Indion 214, así como una resina ácida catiónica fuerte, tal como Purolite C100CaMR, se analizaron para formar el RDC.

Se examinaron medios de pH diferentes para lograr la carga máxima de fármaco en la resina. Por este motivo, el pH de las soluciones se ajustó a 3, 4, 5, 6 y 7. El fármaco cargado se evaluó desde el punto de vista espectrofotométrico. Se encontró que el % p/p del fármaco no unido para pH 3, 4, 5, 6, 7 y agua es 79,85% ± 2,19%, 75,24% ± 2,91%, 66,69% ± 2,76%, 61,19% ± 2,61%, 30,91% ± 2,53% y 72,61% ± 2,81% respectivamente. El tampón de pH = 7 mejoró más el efecto de la carga del fármaco.

- 50 La siguiente etapa fue examinar el efecto de la carga del fármaco en la resina para el tampón pH = 7 de diferente fuerza iónica. Por esta razón, se preparó un tampón de pH = 7 de normalidad 0,1 N, 0,2 N, 1 N y el fármaco cargado se evaluó espectrofotométricamente como antes. El tampón de pH = 7 0,2 N fue el medio más adecuado ya que se alcanzó la mayor carga de fármaco. (61,60% ± 2,05%).

En este punto de los estudios, la investigación se centró en el tipo de IER. Por esta razón, se examinaron resinas de diferentes grupos funcionales para alcanzar la mayor carga de fármaco. Se halló que el % de p/p de fármaco no unido para Indion 204, Indion 214, Kyron T-134, Kyron T-314, Purolite C115KMR y Purolite C100CaMR son 30,91% ± 1,97%, 44% ± 2,95%, 59,95% ± 2,96%, 87,99% ± 1,67%, 58,42% ± 2,93% y 21,80% ± 1,29% respectivamente.

Como resultado, Purolite C100CaMR e Indion 204 fueron las resinas más preferidas que pueden formar enlaces de hidrógeno con el centro catiónico de Valaciclovir y evitar la liberación en la saliva.

5 Se evaluó que tanto Indion 204 como Purolite C100Ca por su aceptabilidad de sabor/sensación y el estado de contaminación del fármaco. Las composiciones con Purolite C100Ca no tenían el sabor deseable; tenían un sabor más ácido debido a su fuerte naturaleza. Además, los datos de impurezas del complejo de resina-fármaco para Purolite C100Ca mostraron que Purolite C100Ca degrada el fármaco en mayor medida que el Indion 204. Más específicamente, el aumento de la relación de fármaco: Purolite C100Ca tanto en guanina como en aciclovir sigue una tendencia creciente. Este comportamiento no parece al complejo de Fármaco: Indion 204 de ninguna relación.

10 En consecuencia, Indion 204 aparece como la resina más adecuada para el desarrollo de valaciclovir. Más específicamente, el fármaco: Indion 204 con una relación de 1: 0,8 es el más apropiado para el desarrollo de valaciclovir debido al menor efecto de degradación del fármaco y al enmascaramiento óptimo del sabor de la composición.

15 Otro factor importante que se examinó fue la cantidad de agua utilizada para la preparación del complejo fármaco-resina. El método de granulación húmeda se seleccionó para la preparación de DRC ya que puede realizar un complejo estable y fácil de usar con un sabor neutro. Se observó que cantidades excesivas de agua conducían a un DRC que no liberaba el medicamento incluso en el ambiente del estómago. Los DRC de diferentes relaciones de fármaco: resina: agua se analizaron para determinar la cantidad de agua apropiada. El perfil de disolución óptimo se logró cuando el fármaco: resina en la relación 1: 0,8 se granuló con agua de acuerdo con la relación fármaco: resina: agua 1: 0,8: 0,5.

20 Es posible preparar formas de dosis de diferente concentración usando la cantidad apropiada de la misma composición, de este modo se limita el costo de producción y minimiza el número y, en consecuencia, el costo de los estudios clínicos necesarios para la aprobación del producto por parte de las autoridades.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas de acuerdo con la presente invención sin limitar el alcance o espíritu de la invención:

25 Ejemplos

Tabla 1: Formulación 1 y 2

Ingredientes	mg/comprimido	
	Formulación 1	Formulación 2
Fase interna		
Valaciclovir	250,00	250,00
Clorhidrato de Valaciclovir hidratado	309,23	309,23
Indion 204	200,00	200,00
Prosolv SMCC 90	50,00	50,00
Crospovidona	50,00	30,00
Emdex	40,00	60,00
Sucralosa	20,00	20,00
Fase externa		
Sabor de naranja	2,00	-
Sabor de limón	-	1,30
Talco	10,00	10,00
Estearato de Mg	10,00	10,00
Sólidos totales	691,23	690,53

El proceso elegido para la preparación de las Formulaciones 1 y 2 comprende las siguientes etapas:

- Mezcla seca de fármacos: Indion 204 en la relación 1:0,8;
- Amasado de la mezcla anterior con agua en la relación de Fármaco: Indion 204: agua 1:0,8:0,5;
- 30 - Secado de la masa húmeda a 40°C;

- Molienda del complejo fármaco-Indion 204 hasta que el tamaño de partícula sea menos de 250 µm;
- Mezclado seco del complejo fármaco-Indion 204 y los excipientes de la fase interna;
- Mezclado con los excipientes de la fase externa;
- Tamizado del polvo para eliminar terrones;

5 - Compresión de la mezcla obtenida en forma de dosis de comprimidos.

Los comprimidos de Formulación 1 y 2 se analizaron para determinar sus características físicas (dureza y tiempo de desintegración en tampón de pH = 7, 4). Los resultados se presentan en la tabla 2 a continuación:

Tabla 2: Características de la Formulación 1 y 2

	Dureza	Desintegración	Compresión	Comentarios
Formulación 1	103 N	29"	1 ton	Comprimido duro
Formulación 2	60 N	19"	1 ton	Comprimido friable y frágil

10 A pesar de que el tiempo de desintegración de la Formulación 1 fue aceptable (29 seg), el comprimido fue lo suficientemente duro como para ser masticado. El sabor también era indeseable debido a la naturaleza ácida del sabor a naranja. Así, en la Formulación 2, el sabor a naranja se reemplazó por el sabor a limón y el diluyente (Emdex) se incrementó para preparar un comprimido más blando. Sin embargo, la formulación 2 tuvo un tiempo de desintegración relativamente bajo, el comprimido fue lo suficientemente friable como para ser manipulada y el sabor era desagradable.

15 La siguiente etapa fue reemplazar el agente saborizante con una mezcla de fresa: vainilla 1,5: 1,2. La composición preferida de la presente invención se presenta en la tabla 3 a continuación.

Tabla 3: Composición preferida de la presente invención

Ingredientes	mg/comprimido
Fase interna	
Valaciclovir	250,00
Clorhidrato de Valaciclovir hidratado	309,23
Indion 204	200,00
Prosolv SMCC 90	50,00
Crospovidona	30,00
Emdex	50,00
Sucralosa	20,00
Fase externa	
Sabor a fresa	1,50
Sabor a vainilla	1,20
Talco	10,00
Estearato de Mg	10,00
Sólidos totales	681,93

La composición preferida de la presente invención se preparó con el mismo proceso de fabricación que la Formulación 1 y 2.

20 Los comprimidos de la composición preferida también se analizaron para determinar sus características físicas (dureza y tiempo de desintegración en tampón de pH = 7, 4) y los resultados se presentan en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Características de la composición preferida de la presente invención

Dureza	Desintegración	Compresión	Comentarios
79 N	26"	1 ton	Buen aspecto

Los comprimidos preferidos de la presente invención tienen un sabor deseable, un tiempo de desintegración aceptable y no hay evidencia de una friabilidad pobre del flujo en masa. Se mastican fácilmente y no hay sabor amargo después.

- 5 El desarrollo de comprimidos masticables de 500 mg/comp y 1000 mg/comp siguió la regla de proporcionalidad de peso.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido masticable que comprende Valaciclovir o sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo en el complejo con una resina de intercambio iónico, en el que la relación de Valaciclovir a la resina de intercambio iónico es 1:0.8.
- 5 2. El comprimido masticable de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio iónico de ácido catiónico.
3. El comprimido masticable de acuerdo con la reivindicación 1, que además comprende uno o más diluyentes.
4. El comprimido masticable de acuerdo con la reivindicación 3, en el que los diluyentes se seleccionan de dextratos y celulosa microcristalina silicificada.
- 10 5. El comprimido masticable de acuerdo con cualquier reivindicación precedente, en el que es apropiado para niños mayores de 6 años.
6. Un proceso para la preparación de un comprimido masticable, definida en cualquier reivindicación de 1 a 5, que comprende las siguientes etapas:
 - Mezcla seca de fármacos: Resina de intercambio iónico en la relación 1:0,8;
 - 15 - Amasado de la mezcla anterior con agua en la relación de Fármaco: Resina de intercambio iónico: agua 1:0,8:0,5;
 - Secado de la masa húmeda a 40°C;
 - Molienda del complejo de resina y fármaco hasta que el tamaño de partícula sea menos de 250 µm;
 - Mezclado seco del complejo de resina y fármaco y los excipientes de la fase interna;
 - Mezclado con los excipientes de la fase externa;
 - 20 - Tamizado del polvo para eliminar terrones;
 - Compresión en la forma de dosificación de comprimido.
7. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio de iónico de ácido catiónico.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el comprimido masticable es apropiado para niños
- 25 mayores de 6 años.