

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 960 705**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.06.2015 PCT/EP2015/001239**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2016 WO16008560**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.06.2015 E 15730965 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.08.2023 EP 3169311**

54 Título: **Polvo pediátrico para suspensión oral que contiene un agente antiviral y método para la preparación del mismo**

30 Prioridad:

17.07.2014 WO PCT/EP2014/001951

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

06.03.2024

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 2 960 705 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

Polvo pediátrico para suspensión oral que contiene un agente antiviral y método para la preparación del mismo

Campo técnico de la invención

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

Antecedentes de la invención

10 Aciclovir es un compuesto conocido ampliamente utilizado para el tratamiento de infecciones virales, particularmente infecciones causadas por el virus del herpes. Los estudios farmacocinéticos han demostrado que aciclovir es poco soluble en agua y presenta una biodisponibilidad oral deficiente, por lo tanto, es necesaria la administración intravenosa para lograr concentraciones altas 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 aciclovir. Más específicamente, se utiliza para infecciones por el virus de la varicela zóster-herpes zóster, infecciones por el virus del herpes simple e infecciones por citomegalovirus.

20 Una forma preferida de valaciclovir es la sal clorhidrato de valaciclovir. Después de la administración oral, el clorhidrato de valaciclovir se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal y se convierte casi por completo en aciclovir y L-valina mediante metabolismo intestinal y/o hepático de primer paso por hidrólisis enzimática. Se ha demostrado que valaciclovir proporciona una biodisponibilidad alta de aciclovir, muy superior a la obtenida con aciclovir oral, y es equivalente a las concentraciones plasmáticas logradas con dosis de aciclovir intravenoso.

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

25 La patente EP 1023899 A1 da a conocer un preparado farmacéutico acuoso que comprende un agente antiviral que tiene un esqueleto de purina o un esqueleto de pirimidina, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; un agente para inhibir la separación de los cristales, tal como acetil triptófano, y agua.

30 El documento WO 2011/075691 A1 da a conocer un método para administrar un agente antiviral a un paciente, comprendiendo el método las etapas de: (a) proporcionar una composición en polvo que comprende un agente antiviral y una proteína, o una proteína hidrolizada; (b) mezclar la composición en polvo con un líquido o un semisólido para formar una solución o una dispersión estables, en las que la proteína, o la proteína hidrolizada, está unida al compuesto farmacéuticamente activo; y (c) administrar por vía oral la solución o la dispersión al paciente.

35 El documento WO 2010/143207 da a conocer una formulación farmacéutica con sabor enmascarado que comprende al menos un antiviral contra la gripe (y más específicamente oseltamivir, zanamivir, peramivir, amantadina o rimantadina), al menos un agente de enmascaramiento del sabor y al menos un excipiente. Dicha formulación puede comprender además un agente activo adicional que se selecciona de un grupo de compuestos que incluye valaciclovir. Sin embargo, valaciclovir no es un ingrediente farmacéutico activo antiviral contra la gripe y no existe ninguna doctrina de cómo encubrir el sabor amargo de valaciclovir con el uso de una resina de intercambio iónico y, al mismo tiempo, lograr el perfil de disolución necesario para una composición en forma de polvo para suspensión oral.

40 Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de proporcionar una composición de valaciclovir para administración oral, estable y agradable para los pacientes, sigue existiendo la necesidad en la técnica de formas farmacéuticas adaptadas en función de la edad apropiadas para niños. En particular, existe una necesidad de formulaciones líquidas con sabor enmascarado, seguras y eficaces, ideales para niños.

Sumario de la invención

45 Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación líquida para administración oral que contiene un agente antiviral, y en particular valaciclovir, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo, como ingrediente activo, que es adecuada para uso pediátrico.

50 El objetivo principal de la presente invención es proporcionar un polvo para reconstitución como suspensión para administración oral que comprende valaciclovir, que logra enmascarar el sabor amargo del ingrediente activo y proporciona una palatabilidad aceptable.

Otro objetivo de la presente invención es la selección de la combinación óptima de excipientes farmacéuticamente aceptables y del método de preparación para lograr el perfil de disolución y la estabilidad apropiados para la forma farmacéutica acabada.

Además, otro objetivo de la presente invención es proporcionar un polvo para suspensión oral que comprende valaciclovir, que se puede formular en formas farmacéuticas de diferentes concentraciones ajustando proporcionalmente las cantidades de los excipientes farmacéuticamente aceptables, así como del compuesto activo valaciclovir.

- 5 Una estrategia adicional de la presente invención es proporcionar un polvo para suspensión oral que comprende valaciclovir, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo, que se fabrica mediante un procedimiento rápido, sencillo y rentable.

En conformidad con los objetivos anteriores de la presente invención, se proporciona una composición farmacéutica para administración oral que comprende valaciclovir en complejo con una resina, en donde la relación de valaciclovir a la resina es 1:0,8.

Según otra realización de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de un polvo para reconstitución como suspensión, que comprende un agente antiviral, tal como valaciclovir, o una sal farmacéuticamente aceptable o un derivado del mismo, como ingrediente activo en complejo con una resina, en donde la relación de valaciclovir a la resina es 1:0,8, que comprende las etapas siguientes:

- 15 - mezclar en seco fármaco:resina en la relación 1:0,8;
- amasar la mezcla anterior con agua;
- secar la masa húmeda a 40 °C;
- moler el complejo fármaco-resina hasta que el tamaño de las partículas sea inferior a 250 µm;
- mezclar en seco el complejo fármaco-resina y los excipientes de la fase interna;
- 20 - mezclar con los excipientes de la fase externa;
- tamizar el polvo para eliminar los grumos.

Además, se proporciona una suspensión para administración oral mezclando un polvo con un diluyente acuoso adecuado.

Otros objetivos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la materia a la vista de la descripción detallada siguiente.

Descripción detallada de la invención

A los efectos de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo se considera "estable" si dicho ingrediente se degrada menos, o más lentamente de lo que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas.

30 Como ya se ha mencionado, el objetivo 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.

Debido a las diferencias fisiológicas y farmacocinéticas entre la población adulta y la pediátrica, existe la necesidad de desarrollo de formulaciones estudiadas y diseñadas específicamente para niños. En los niños, el tiempo de vaciado gástrico y el pH gástrico son variables, y existen diferencias en la superficie de los sitios de absorción y en la permeabilidad gastrointestinal. También se han notificado cambios en la función biliar dependiendo de la edad, el agua corporal y el tejido adiposo, lo que puede conducir a diferencias en la disposición y eliminación de los fármacos. En la mayoría de los casos, la dosis de un niño se calcula en función del peso corporal, mientras que, en algunos casos, también se usa en función de la superficie corporal.

40 Una formulación ideal para niños permitirá una dosis y frecuencia mínimas; tendrá un efecto mínimo en el estilo de vida; un mínimo de excipientes atóxicos y tendrá una administración cómoda, sencilla y confiable.

Los niños son una población muy heterogénea, que incluye recién nacidos, lactantes, niños de uno a tres años, niños en edad preescolar, niños en edad escolar y adolescentes. Por lo tanto, existe la necesidad de desarrollar formulaciones apropiadas para todas las subpoblaciones pediátricas que utilizarán los productos. Las formulaciones líquidas (soluciones, suspensiones, jarabes, etc.) han sido populares debido a la facilidad de administrarlas a niños de diferentes edades y a la facilidad de dosificar con más precisión según el peso corporal o la superficie corporal. Los medicamentos líquidos para administración oral se recomiendan normalmente para lactantes y niños pequeños, por lo que la capacidad de enmascarar el sabor desagradable es crucial.

50 La presente invención propone un polvo palatable, que se reconstituye en una suspensión, para niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad. Por lo tanto, la invención propuesta cubre a niños de todas las edades y a

todos los niños se les puede dosificar de la misma manera, es decir, "por kg". Sin estar limitados, los volúmenes que se deben administrar para la indicación de varicela (dosis: 20 mg/kg) y para la indicación de herpes labial (dosis: 30 mg/kg) dependen de la concentración y del peso del niño.

5 La principal ventaja del polvo que se va a reconstituir en una suspensión, en lugar de una formulación líquida ya preparada de valaciclovir, es la estabilidad favorable del producto durante toda su vida útil, ya que se han notificado problemas de estabilidad cuando valaciclovir se formula como un líquido ya preparado.

10 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 sabor es un parámetro importante en la administración de fármacos por vía oral. En pacientes pediátricos, la aceptación de una forma farmacéutica es dependiente principalmente de las preferencias gustativas del niño. Se han utilizado diferentes tecnologías de enmascaramiento del sabor para abordar el problema del cumplimiento terapéutico de los pacientes. El enmascaramiento del sabor de los fármacos amargos solubles en agua, especialmente aquellos con una dosis alta, es difícil de lograr utilizando solo edulcorantes. Como consecuencia, se han utilizado técnicas más eficaces, tales como recubrimiento, microencapsulación y granulación, en combinación con los edulcorantes.

15 El polvo para suspensión oral 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 palatable y agradable para los niños.

El polvo para suspensión oral de la presente invención también puede contener agentes de suspensión y agentes de pH.

20 Los agentes de suspensión forman películas alrededor de las partículas y disminuyen la atracción entre las partículas. Los agentes de suspensión también actúan como agentes espesantes. Aumentan la viscosidad de la solución, lo cual es necesario para evitar la sedimentación de las partículas en suspensión según la ley de Stokes. La propiedad de una suspensión bien formulada es que se puede volver a suspender fácilmente mediante el uso de agitación moderada.

25 Los agentes de suspensión se pueden seleccionar de entre alginatos, goma arábiga, carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma xantana y tragacanto. Las composiciones preferidas de la presente invención comprenden preferiblemente goma xantana.

30 Los agentes de pH son aditivos utilizados para controlar el pH. Se pueden seleccionar de entre ácido clorhídrico, hidróxido de sodio, hidrogenosulfato de sodio y citrato trisódico dihidratado. Las composiciones preferidas de la presente invención comprenden preferiblemente hidróxido de sodio o citrato trisódico dihidratado.

35 En el desarrollo de formulaciones de la presente invención como agentes de enmascaramiento del sabor, se utilizaron de forma generalizada resinas de intercambio iónico (RII). Las RII son polielectrolitos de peso molecular alto, sólidos y debidamente 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. La investigación realizada durante los últimos años ha revelado que las RII son igualmente adecuadas para las tecnologías de administración de fármacos, que incluyen la liberación controlada, la administración transdérmica, nasal o tópica, y el enmascaramiento del sabor. Al ser polímeros de peso molecular alto insolubles en agua, las resinas no son absorbidas por el cuerpo y son, por lo tanto, inertes.

40 Dado que la mayoría de los fármacos poseen sitios iónicos en su molécula, la carga de la resina proporciona un medio para unir holgadamente dichos fármacos y este complejo evita la liberación de fármaco en la saliva, lo que, por tanto, da como resultado el enmascaramiento del sabor. La naturaleza del complejo fármaco-resina 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 fármaco-resina, pero es lo suficientemente débil como para ser descompuesto por el ácido clorhídrico presente en el estómago. Por lo tanto, el complejo fármaco-resina es totalmente insípido, sin regusto y, al mismo tiempo, su biodisponibilidad no se ve afectada.

45 Un factor crítico para preparar un complejo fármaco-resina (CFR) fue la elección de la RII correcta. El clorhidrato de valaciclovir contiene un resto de amina secundaria intercambiable, es decir, un centro catiónico. Por lo tanto, las resinas de intercambio catiónico son muy recomendables para la formación de complejos. Con el fin de formar el CFR, se ensayaron resinas de intercambio iónico de ácidos catiónicos débiles, tales como Indion 204, Indion 214, así como una resina de ácido catiónico fuerte, tal como Purolite C100CaMR.

50 Se examinaron medios de diferentes pH con el fin de lograr la carga de fármaco máxima 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 espectrofotométricamente. Se encontró que el % p/p de fármaco libre para el pH 3, 4, 5, 6, 7 y el agua era 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 pH = 7 mejoró más el efecto de la carga de fármaco.

La siguiente etapa fue examinar el efecto de la carga de fármaco en la resina para un tampón pH = 7 de diferente fuerza iónica. Por este motivo, se prepararon tampones pH = 7 de normalidad 0,1 N, 0,2 N, 1 N y el fármaco cargado se evaluó espectrofotométricamente como antes. El tampón pH = 7 0,2 N fue el medio más adecuado, ya que se logró la carga de fármaco más alta. (61,60 % ± 2,05 %).

5 En este momento de los estudios, la investigación se centró en el tipo de RII. Por este motivo, se examinaron resinas de diferentes grupos funcionales para lograr la carga de fármaco más alta. Se encontró que el % p/p de fármaco no unido para Indion 204, Indion 214, Kyron T-134, Kyron T-314, Purolite C115KMR y Purolite C100CaMR era 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 podían formar enlaces de hidrógeno con el centro catiónico de valaciclovir y evitar la liberación en la saliva.

10 Otro factor importante que se examinó fue la cantidad de agua utilizada para la preparación del complejo fármaco-resina. Se seleccionó el método de granulación húmeda para la preparación del CFR, ya que podía producir un complejo estable, fácil de usar y con un sabor neutro. Se observó que cantidades excesivas de agua conducían a un CFR que no liberaba el fármaco ni siquiera en el medio del estómago. Se ensayaron CFR de diferentes relaciones fármaco:resina:agua con el fin de determinar la cantidad de agua apropiada. El perfil de disolución óptimo se logró cuando se granuló fármaco:resina en la relación 1:0,8 con agua según la relación fármaco:resina:agua 1:0,8:0,5.

Es posible preparar formas farmacéuticas de diferente concentración utilizando la cantidad adecuada de la misma composición, limitando de ese modo el coste de producción y minimizando el número y, por consiguiente, el coste de los estudios clínicos necesarios para la autorización del producto por las autoridades.

20 Los ejemplos siguientes ilustran realizaciones preferidas según la presente invención.

Ejemplos

Se evaluó tanto Indion 204 como Purolite C100CaMR para determinar la aceptabilidad de su sabor/percepción y el estado de contaminación del fármaco. Se prepararon las formulaciones 1 a 3 de fármaco:resina 1:1, 1:0,8, 1:0,5, respectivamente, para ambas resinas y se estimó la palatabilidad mediante un jurado de tres personas. Para cada una de las formulaciones 1 a 3, también se examinó una composición sin resina con el fin de evaluar el efecto de las resinas como agentes de enmascaramiento del sabor. (Tabla 1). El procedimiento elegido para la preparación de las formulaciones 1 a 3 fue la mezcla en húmedo y en seco siguiendo las etapas indicadas a continuación:

- mezclar en seco fármaco:resina;
- amasar la mezcla anterior con agua;
- 30 - secar la masa húmeda a 40 °C;
- moler el CFR hasta que el tamaño de las partículas sea inferior a 250 µm;
- mezclar en seco el CFR y los excipientes de la fase interna;
- mezclar con los excipientes de la fase externa;
- tamizar el polvo para eliminar los grumos;
- 35 - reconstituir el polvo con un diluyente acuoso adecuado.

Tabla 1: Formulaciones 1 a 3

Ingredientes	Fármaco:Resina					
	1:1		1:0,8		1:0,5	
	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
Fase interna	mg/ml					
Valaciclovir	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000	50,000
Clorhidrato de valaciclovir hidratado	56,180	56,180	56,180	56,180	56,180	56,180
RII	50,000	-	40,000	-	25,000	-
Goma xantana	4,167	4,167	4,167	4,167	2,083	2,083
Celulosa microcristalina	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333
Sucralosa	1,667	1,667	1,667	1,667	1,667	1,667

ES 2 960 705 T3

Ingredientes	Fármaco:Resina					
	1:1		1:0,8		1:0,5	
	Formulación 1		Formulación 2		Formulación 3	
Fase interna	mg/ml					
Metilparabeno	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083	0,083
NaOH	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333
Fase externa						
Sabor a naranja	0,167	0,167	0,167	0,167	0,167	0,167
Talco	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333	8,333
Sólidos totales	137,263	87,263	127,263	87,263	110,179	85,179

Las características de la suspensión producida para ambas resinas se presentan en la Tabla 2 a continuación.

Tabla 2: Características de las formulaciones 1 a 3 para Indion 204, Purolite C100Ca y sin resina

	Indion 204		Purolite C100Ca		Sin resina	
	pH	Aspecto	pH	Aspecto	pH	Aspecto
Formulación 1	5,55	Suspensión homogénea	5,63	Suspensión homogénea	5,78	Suspensión de dos fases
Formulación 2	5,51	Suspensión homogénea/compacta	5,54	Suspensión homogénea/compacta	5,84	Suspensión de dos fases
Formulación 3	5,70	Suspensión homogénea	5,81	Suspensión homogénea	5,98	Suspensión de dos fases

5 En la formulación 1, ambas composiciones de resinas eran homogéneas y tenían una percepción suave en la lengua. Parece que, en la composición con Purolite C100Ca, el sabor no era lo suficientemente deseable porque tenía un sabor más ácido debido a su naturaleza fuerte. A pesar de este hecho, es obvio que ambas resinas pueden enmascarar el sabor extremadamente amargo del fármaco, ya que la composición sin resina no tenía un sabor deseable. Además, la fórmula sin resina no estaba indicada, ya que se observó una suspensión de dos fases después de la reconstitución.

10 En la formulación 2, ambas composiciones de resinas tenían un regusto deseable, en comparación con la que no tenía resina, donde el sabor amargo del fármaco confirmaba la eficacia de las resinas. En este caso, el carácter ácido fuerte de Purolite C100Ca no afectó al sabor de la composición debido a su concentración más baja (40 mg/ml en lugar de 50 mg/ml). En lo que respecta a su aspecto, probablemente la concentración del agente de suspensión goma xantana (4,167 mg/ml) era lo suficientemente alta y, como resultado, las composiciones tenían una fluidez deficiente.

15 En la formulación 3, ambas composiciones de resinas tenían una palatabilidad mejorada, en comparación con la que no tenía resina, pero es evidente que la concentración de resina (25 mg/ml) no era adecuada para enmascarar el sabor del ingrediente farmacéutico activo (IFA).

Teniendo en cuenta las formulaciones 1 a 3, todavía no se ha logrado una composición con una palatabilidad totalmente aceptada, pero hay serios indicios de que el CFR 1:0,8 es probablemente un complejo deseable.

20 Además del cribado de la palatabilidad, un enfoque en el efecto de degradación del fármaco mejoraría la investigación sobre la relación fármaco:resina más adecuada y la resina apropiada. Por este motivo, se registró el estado de impurezas del CFR 1:1, 1:0,8, 1:0,5 para ambas resinas con un método de cromatografía líquida de alta resolución (CLAR). Los datos de impurezas en el punto cero se presentan en las tablas siguientes (tablas 3 y 4).

Tabla 3: Datos de impurezas del CFR 1:1, 1:0,8, 1:0,5 para Indion 204

Especificación	CFR 1:0,5	CFR 1:0,8	CFR 1:1
Guanina (no más de 0,5 %)	0,03	0,03	0,04
Aciclovir (no más de 3,0 %)	0,73	0,69	0,68
Formil VACV (no más de 0,5 %)	0,13	0,13	0,13

ES 2 960 705 T3

Especificación	CFR 1:0,5	CFR 1:0,8	CFR 1:1
BVG (no más de 0,5 %)	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Total	0,89	0,85	0,85

Tabla 4: Datos de impurezas del CFR 1:1, 1:0,8, 1:0,5 para Purolite C100Ca

Especificación	CFR 1:0,5	CFR 1:0,8	CFR 1:1
Guanina (no más de 0,5 %)	0,07	0,22	0,36
Aciclovir (no más de 3,0 %)	0,67	0,71	0,78
Formil VACV (no más de 0,5 %)	0,14	0,16	0,17
BVG (no más de 0,5 %)	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Desconocido	ND	ND	ND
Total	0,88	1,09	1,31

Es evidente que Purolite C100Ca degrada en mayor medida el fármaco que Indion 204. Más específicamente, al aumentar la relación fármaco:Purolite C100, tanto la guanina como aciclovir, el principal metabolito del fármaco, siguen una tendencia creciente. Este comportamiento no aparece en ningún complejo fármaco:Indion 204 de ninguna relación.

5

Como resultado, Indion 204 parece la resina más adecuada para el desarrollo de valaciclovir y los CFR 1:0,8 y 1:1 son muy recomendables debido a su menor efecto de degradación del fármaco. Teniendo en mente el cribado de la palatabilidad de las formulaciones 1, 2 y 3, se concluye que el complejo fármaco:Indion 204 1:0,8 es el más apropiado para el desarrollo de valaciclovir.

10 Por consiguiente, en la formulación 4 se utilizó fármaco:Indion 204 con una relación 1:0,8. Además, la goma xantana se redujo a 50 % p/p de la cantidad inicial, ya que su alta concentración da como resultado una fluidez deficiente. Se preparó una suspensión homogénea de un sabor aceptable. (Tabla 5)

15 A pesar de esto, existe una urgencia de reducir los sólidos totales por ml, ya que la preparación de la concentración 100 mg/ml, que seguiría la regla de proporcionalidad del peso, presentaría algunos problemas. En la formulación 5 se eliminó la celulosa microcristalina de la fórmula, ya que era ligeramente detectable en la lengua y, aunque se disminuyó la concentración de sabor a naranja, el aumento en la concentración de sucralosa fue suficiente con el fin de ofrecer un sabor deseable. (Tabla 5) La formulación 5 fue difícil de reconstituir; la cantidad extremadamente alta de NaOH impide la reconstitución del polvo. Es bien sabido que el NaOH es una base bastante fuerte y provoca una reacción exotérmica que supone una amenaza para la seguridad del desarrollo.

20

Tabla 5: Formulaciones 4 y 5

Ingredientes	mg/ml	
	Formulación 4	Formulación 5
Fase interna		
Valaciclovir	50,000	50,000
Clorhidrato de valaciclovir hidratado	56,180	56,180

Ingredientes	mg/ml	
	Formulación 4	Formulación 5
Fase interna		
Indion 204	40,000	40,000
Goma xantana	2,083	2,500
Celulosa microcristalina	8,333	-
Sucralosa	1,667	2,500
Metilparabeno	0,083	0,083
NaOH	8,333	8,333
Fase externa		
Sabor a naranja	0,167	0,083
Talco	8,333	1,667
Sólidos totales	125,179	111,346

Las formulaciones 4 y 5 se prepararon con el mismo procedimiento de fabricación que las formulaciones 1 a 3.

Con el fin de examinar cómo influye la relación goma xantana:NaOH en el pH y el aspecto de las composiciones, se prepararon las formulaciones 6 y 7 con diferentes relaciones. (Tabla 6)

El procedimiento de fabricación seguido fue el mismo que en las formulaciones 1 a 3.

5

Tabla 6: Formulaciones 6 y 7

Ingredientes	mg/ml	
	Formulación 6	Formulación 7
Fase interna		
Valaciclovir	50,000	50,000
Clorhidrato de valaciclovir hidratado	56,180	56,180
Indion 204	40,000	40,000
Goma xantana	3,333	2,292
Sucralosa	2,500	2,500
Metilparabeno	0,083	0,083
NaOH	5,000	6,167
Fase externa		
Sabor a naranja	0,083	0,083
Talco	1,667	1,667
Sólidos totales	108,846	108,972

La formulación 7, con 6,167 mg/ml de NaOH y 2,292 mg/ml de goma xantana, fue adecuada para preparar una suspensión homogénea con un sabor muy aceptable. No hay necesidad de ajustar el pH de la composición, ya que el NaOH forma enlaces de Van der Waals con los iones libres de clorhidrato del IFA (Cl⁻) que coexisten después de la formación del complejo fármaco:resina. Indion 204 se utiliza para enmascarar el sabor amargo del fármaco. Sin embargo, muchas referencias de la bibliografía también confirman un amplio abanico de aplicaciones como vehículo de liberación controlada. Este comportamiento cambiaría drásticamente la farmacocinética del desarrollo y, por este motivo, se aplicó de forma inmediata un método de disolución. La velocidad de disolución del fármaco se registró utilizando un aparato USP II (paletas) a 50 rpm y 900 ml de HCl 0,1 N. (Tabla 7)

10

Tabla 7: Resultados de disolución del CFR 1:0,8 y la formulación 7

Tiempo (min)	CFR 1:0,8	Formulación 7	Objetivo
10	95,88 %	97,02 %	>85 %
15	97,04 %	98,00 %	
20	97,83 %	98,47 %	
30	98,87 %	98,03 %	
45	99,83 %	98,61 %	

5 Se concluye que Indion 204 no mantuvo la liberación de fármaco en el medio de disolución, sino todo lo contrario, el contenido de fármaco se entregó de forma inmediata. Tanto el complejo como la formulación liberan más de 85 % de fármaco en 15 minutos. Por consiguiente, la formulación 7 cumplió las expectativas para el polvo para suspensión oral de concentración 50 mg/ml. La composición de la concentración 100 mg/ml sigue la regla de proporcionalidad del peso.

Se prepararon formulaciones alternativas con el fin de examinar el papel del agente de pH y del agente de suspensión en el desarrollo del producto. Se sustituyeron dos excipientes diferentes: NaOH (agente de pH) y goma xantana (agente de suspensión).

10 En primer lugar, se sustituyó el NaOH por citrato trisódico dihidratado. (Tabla 8) Como base conjugada de un ácido débil, el citrato puede actuar como agente de tamponamiento o regulador de la acidez, resistiendo los cambios de pH.

Tabla 8: Formulaciones 8 y 9

Ingredientes	mg/ml	
	Formulación 8	Formulación 9
Fase interna		
Valaciclovir	50,000	50,000
Clorhidrato de valaciclovir hidratado	56,180	56,180
Indion 204	40,000	40,000
Goma xantana	3,333	2,292
Sucralosa	2,500	2,500
Metilparabeno	0,083	0,083
Citrato trisódico dihidratado	22,792	33,208
Fase externa		
Sabor a naranja	0,083	-
Talco	1,667	1,667
Sólidos totales	126,638	135,930

Las formulaciones 8 y 9 se prepararon con el mismo procedimiento de fabricación que las formulaciones 1 a 3.

15 Ambas formulaciones condujeron a una suspensión homogénea de buena fluidez. La formulación 8 tenía un sabor ligeramente ácido, que procedía probablemente del sabor a naranja, y el pH estaba a un nivel bajo. Por tanto, la formulación 9 se preparó con mayor concentración de agente de pH y se eliminó el sabor a naranja. Se mejoró de forma importante el sabor y se aumentó el pH. La formulación 8 es similar a la formulación preparada con NaOH (formulación 6), al margen de la concentración de agente de pH. Esto es predecible debido a su naturaleza. El NaOH es una base extremadamente fuerte en comparación con el citrato trisódico, que es una base débil.

20 El % p/p de liberación de fármaco y el perfil de disolución de la formulación 9 en HCl 0,1 N se muestran en la tabla siguiente.

ES 2 960 705 T3

Tabla 9: Resultados de disolución del CFR 1:0,8 y la formulación 9

Tiempo (min)	CFR 1:0,8	Formulación 9	Objetivo
10	95,88 %	98,54 %	>85 %
15	97,04 %	99,16 %	
20	97,83 %	99,00 %	
30	98,87 %	99,64 %	
45	99,83 %	100,94 %	

A partir de las tablas 7 y 9, es evidente que ambos agentes de pH (NaOH y citrato trisódico dihidratado) no mantuvieron la liberación de fármaco, ya que los enlaces intermoleculares entre el fármaco y la resina se rompen inmediatamente en HCl 0,1 N.

- 5 El sabor de la formulación 9 fue totalmente aceptable y el aspecto homogéneo cumplió todas las expectativas. La composición de la concentración 100 mg/ml sigue la regla de proporcionalidad del peso.

La goma xantana se sustituyó por hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.

- 10 Las características de las formulaciones que comprenden HPC y HPMC, en lugar de goma xantana, no se estimaron, ya que ninguno de los agentes de suspensión utilizados preparó una suspensión homogénea. Parece que los derivados de celulosa no eran compatibles con los demás excipientes. Como resultado, se concluye que la goma xantana parece un agente de suspensión adecuado que también tiene buenas propiedades de estabilidad y viscosidad en un amplio intervalo de pH y temperatura.

Las composiciones preferidas de la presente invención se ilustran en la tabla 10 a continuación.

Tabla 10: Composiciones preferidas de la presente invención

Ingredientes	mg/ml	
Fase interna		
Valaciclovir	50,000	50,000
Clorhidrato de valaciclovir hidratado	56,180	56,180
Indion 204	40,000	40,000
Goma xantana	2,292	2,292
Sucralosa	2,500	2,500
Metilparabeno	0,083	0,083
NaOH	6,167	-
Citrato trisódico dihidratado	-	33,208
Fase externa		
Sabor a naranja	0,083	-
Talco	1,667	1,667
Sólidos totales	108,972	135,930

- 15 Las composiciones de concentración 100 mg/ml siguen la regla de proporcionalidad del peso.

Las composiciones preferidas de la presente invención se preparan según el procedimiento de fabricación siguiente:

- mezclar en seco fármaco:Indion 204 en la relación 1:0,8;
- amasar la mezcla anterior con agua en la relación fármaco:Indion 204:agua 1:0,8:0,5;
- secar la masa húmeda a 40 °C;

- 20
- moler el complejo fármaco-Indion 204 hasta que el tamaño de las partículas sea inferior a 250 µm;
 - mezclar en seco el complejo fármaco-Indion 204 y los excipientes de la fase interna;

ES 2 960 705 T3

- mezclar con los excipientes de la fase externa;
- tamizar el polvo para eliminar los grumos;
- reconstituir el polvo con un diluyente acuoso adecuado.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un polvo para suspensión oral que comprende valaciclovir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en complejo con una resina de intercambio iónico; un agente de suspensión y un agente de ajuste del pH, en donde la relación de valaciclovir a la resina de intercambio iónico es 1:0,8 en peso y en donde valaciclovir es el único ingrediente farmacéutico activo.
2. El polvo para suspensión oral según la reivindicación 1, en donde la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio iónico de ácido catiónico.
3. El polvo para suspensión oral según la reivindicación 1, en donde el agente de suspensión es goma xantana y el agente de ajuste del pH se selecciona de entre hidróxido de sodio o citrato trisódico dihidratado.
- 10 4. El polvo para suspensión oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde se reconstituye con un diluyente acuoso adecuado.
5. El polvo para suspensión oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde es apropiado para niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.
- 15 6. Un procedimiento para la preparación de un polvo para suspensión oral, como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende las etapas siguientes:
- (1) mezclar en seco valaciclovir, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, con una resina de intercambio iónico en la relación de 1:0,8 en peso;
- (2) amasar la mezcla anterior con agua en la relación de valaciclovir o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo:resina de intercambio iónico:agua de 1:0,8:0,5 en peso;
- 20 (3) secar la masa húmeda obtenida de la etapa (2) a 40 °C para proporcionar un complejo fármaco-resina (CFR);
- (4) moler el CFR hasta que el tamaño de las partículas sea inferior a 250 µm (partículas que pasan por un tamiz de malla 60);
- (5) mezclar en seco las partículas de CFR obtenidas de la etapa (4) y los excipientes de la fase interna;
- (6) mezclar el polvo obtenido de la etapa (5) con los excipientes de la fase externa; y
- 25 (7) tamizar el polvo obtenido de la etapa (6) para eliminar los grumos.
7. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde la resina de intercambio iónico es una resina de intercambio iónico de ácido catiónico.
8. Un procedimiento para preparar una suspensión que comprende mezclar un polvo, como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, con un diluyente acuoso adecuado.
- 30 9. El procedimiento según la reivindicación 6, en donde el polvo para reconstitución como suspensión es apropiado para niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.
10. Un polvo según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde el polvo para reconstitución como suspensión es apropiado para niños desde el nacimiento hasta los 18 años de edad.