



Don
267



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

09-53156

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO : **"FORMULACIÓN EN POLVO DEL
VALGANCICLOVIR"**

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL **A61K 9/14**

71. SOLICITANTE **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG**

DOMICILIO: **BASILEA, SUIZA**

74. REPRESENTANTE LEGAL **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
T.P. 53.215

22. **BOGOTÁ, D.C.**

(FORMA P 10).

Cesare No pago Escudo
13-07-2009

Comunicado a los
26-06-2009

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053156- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 16:37:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención

☐ Patente de Modelo de Utilidad

☐ Capítulo I.

☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE (71)

Nombre: F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

Dirección: Grenzacherstrasse 124,
CH-4070 Basilea, Suiza

Nacionalidad o Domicilio: Basilea, Suiza.

Lugar de Constitución: Suiza.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: ALICIA LLOREDA RICAURTE

Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jllcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES) (72)

Nombre: BACHYNSKY, Maria Oksana; INFELD, Martin Howard; SHAH, Navnit Hargovindas.

Dirección: 38 Carrie Court, Nutley, New Jersey 07110; 6 Tuers Place, Upper Montclair, New Jersey 07043 y 203 Beverly Hill Road, Clifton, New Jersey 07012.

Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2007/063151

Fecha: 03/12/07

Publicación Internacional No. WO 2008/071573 A3

Fecha: 19/06/08

⑥

Título (54) "FORMULACIÓN EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR"

⑦

Clasificación Internacional (51) A61K 9/14

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

US

13/12/06

60/874,634

⑨

Comprobante de Pago No. 09-25,799

Fecha: abril 1 de 2009

10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☐ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: Reporte de Búsqueda Internacional y Publicación.

11

FIGURA CARACTERISTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA: 

C.C. 39.690.713 Usaquéen T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 25,799
FECHA : ABRIL 1 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-053156- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 16:37:09
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACIONI
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 54

**** C O N S I G N A C I O N ****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	79464066	01/04/2009	36,635,000.00

**** C O N C E P T O ****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
		1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
		TOTAL :	\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No.

de un documento escrito en Inglés, el cual para su identificación se sella con el sello de la traductora, lo mismo que la presente.-

Traducción de la apostilla en inglés que se encuentra a continuación de la legalización de las firmas de los señores Klausner y Strebel, representantes legales de F. Hoffmann-La Roche, que aparecen en un documento de Poder, escrito en español e inglés, conferido a ALICIA LLORED A y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, expedida en idioma inglés por el notario Peter Kuster, bajo el No. 2004/20, el 17-08-2004, en Basilea, Suiza.

AUTENTICACION OFICIAL

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suiza

Este documento público

2. Ha sido firmado por el Lic. iur. Peter Kuster

3. Actuando en calidad de notario público

4. Lleva el sello del mencionado notario

Certificado

5. en Basel (Basilea)

6. el 18 de agosto 2004

7. por la Cancillería de Estado del Cantón de Basel-Stadt

8. bajo el No 8835/13376

9. Sello

Cancillería de Estado

de la ciudad de Basel (Basilea)

10. Firma

Fdo.: firma ilegible

Ruedi Eggs

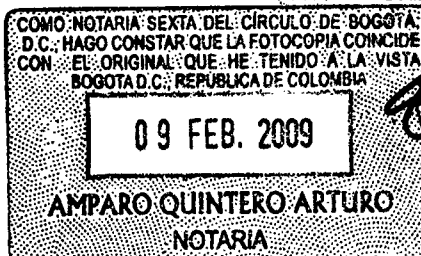
ES TRADUCCION FIEL Y COMPLETA, de la cual se deja copia en los archivos de estas oficinas para su confrontación.

Bogotá, 2 de septiembre 2004

Maria Mercedes Uricoechea T.
Maria Mercedes Uricoechea T.

Traductora Juramentada

Resolución 10607/81 Minjusticia



MINISTERIO DE
RELACIONES EXTERIORES

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

258651

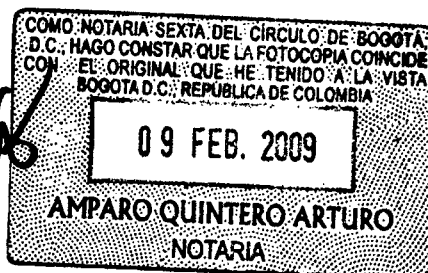
Para Uncochea

CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2004 SET - 3 P 12 12

UCS

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTÁ D.C.





Los abajo firmados, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suiza.

con domicilio en **4070 Basilea, Suiza**

nombramos por el presente a **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 6o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto les facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeran conducentes al resguardo de nuestros intereses; y en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores **ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ**, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado

The undersigned, **F.HOFFMANN-LA ROCHE AG**, a corporation organized and existing under the laws of Switzerland.

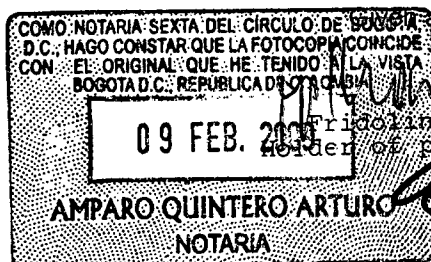
domiciled at **4070 Basel, Switzerland**

hereby appoint, **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors **ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ**, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

and signed this *17th day of August 2008*.
F. Hoffmann-La Roche AG



Friedrich Klausner
Holder of Procuration

Denise Strebel
Mandatory

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Suiza
Basilea

{ss

Hoy 17 de Agosto de 2004, compareció Fridolin Klausner y Denise Strebel a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es titular del poder/mandatario de F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes de Suiza, domiciliada en la ciudad de Basilea, Suiza, legalmente constituida para un periodo de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes de Suiza; que el declarante está autorizado por dicha Compañía para conferir este poder; que el sello estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en representación de la expresada Compañía, es el sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se confiere este instrumento está comprendido dentro del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de incorporación firmados en Suiza, ciudad de Basilea, con fecha 19 Junio 1997, y certifica que de conformidad con la legislación de dicho País, la anterior declaración juramentada es prueba suficiente de que los hechos sobre que ella versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

Notary Public (Notario Público).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

Switzerland
Basel

{ss

On this 17th day of August, 2004, personally Fridolin Klausner and Denise Strebel came both, Swiss citizens and Swiss residents, to me known, and known to me to be the person who signed the foregoing instrument, who being by me duly sworn did depose and say that he is the Holder of Procuration/Mandatory of F.HOFFMANN-LA ROCHE AG, the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the Switzerland, domiciled at the City of Basel, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of Switzerland; that the deponent is authorized by said Company to confer this power of attorney; that the seal affixed hereunto by the deponent in the name and on behalf of said Corporation is the corporate seal thereof; and that the purpose for which this instrument is granted is included within the corporate purposes of the Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles of Incorporation of said Corporation executed at Suiza, ciudad de Basel, under date of 19th day of June 1997, and hereby certifies that under the laws of said Country the foregoing acknowledgment is sufficient proof that the facts therein contained are true, which he attests.

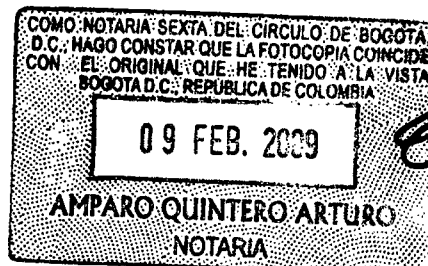
Basel, this 17-08-2004 (seventeenth day of two thousand and four)

Dr. P. Kuster
Notar



Allg. Prot. No. 20

Dr. Peter Kuster
Advokat und Notar
Peterskirchplatz 12
Postfach
CH-4001 Basel



OFFICIAL AUTHENTICATION
(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *P. Kuch*

3. in his/her function as *all. Moler*

4. and certified by the seal of the *Gmbs*

Certified, **18. Aug. 2004**

5. in Basel (Bâle)

6. on

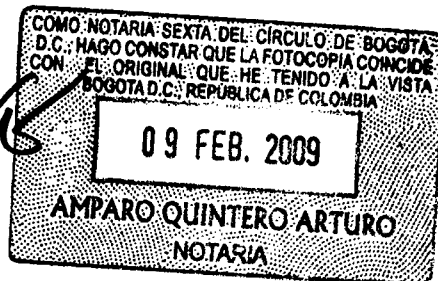
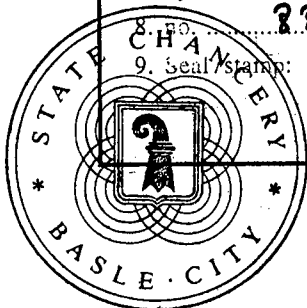
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. **2835 / 10 226**

9. Seal/stamp:

10. Signature: *P*

Robert Eggs



(21) N° de solicitud:				(51) Int Cl: A61K 9/14	
(22) Fecha de solicitud: 22-05-09				(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País	(72) Inventor(es) BACHYNSKY, Maria Oksana; INFELD, Martin Howard; SHAH, Navnit Hargovindas.	
	60/874,634	13-12-06	US	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-07-09				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 19/06/08	
Fecha de presentación de la solicitud: 03/12/07				N° publicación: WO 2008/071573 A3	
No. de solicitud PCT/EP2007/063151					
(54) Titulo:					
"FORMULACIÓN EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR"					

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de:

- (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y
- (b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud: 22/05/09

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/14

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) BACHYNSKY, Maria Oksana; INFELD, Martin Howard; SHAH, Navnit Hargovindas.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

(32)

Fecha

(33) **País**

60/874,634

13-12-06

US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 13-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 03/12/07

No. de solicitud **PCT/EP2007/063151**

(87) Publicación internacional

Fecha: 19/06/08

N° publicación: **WO 2008/071573 A3**

(54) Título: **"FORMULACIÓN EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR"**



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION ____ PCT X MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 22/05/09

(51) Clasificación Internacional : A61K 9/14

(71) Solicitante(s) F. HOFFMANN-LA ROCHE AG

(72) Inventor(es) BACHYNSKY, Maria Oksana; INFELD, Martin Howard; SHAH, Navnit Hargovindas.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	60/874,634	13/12/06	US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 13-07-09

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: **03/12/07**

No. De solicitud **PCT/EP2007/063151**

(87) Publicación internacional:

Fecha: **19/06/08**

No. Publicación : **WO 2008/071573 A3**

FIGURA CARACTERISTICA

6 x 6 cm

(54) Título: **"FORMULACIÓN EN POLVO DEL VALGANCICLOVIR"**

(57) Resumen:

Reivindicación número 1:

Una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y

(b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/063151

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/14 A61K9/16 A61K31/522		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	STEFANIDIS DIMITRIOS ET AL: "Reactivity of valganciclovir in aqueous solution." DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY OCT 2005, vol. 31, no. 9, October 2005 (2005-10), pages 879-884, XP009105970 ISSN: 0363-9045 abstract page 880, left-hand column, lines 10-18 page 881, right-hand column, paragraph 3 - page 882, left-hand column, paragraph 2; figures 4,5; tables 2,3 ----- -/--	1-25
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. '&' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 September 2008		Date of mailing of the international search report 01/10/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Toulacis, C

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2007/063151

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANAZI NASR H ET AL: "Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY : AJHP : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS 1 JUL 2002, vol. 59, no. 13, 1 July 2002 (2002-07-01), pages 1267-1270, XP009105972 ISSN: 1079-2082 page 1267, middle column, paragraph 3 - right-hand column, paragraph 2 page 1268, right-hand column, paragraph 2 - page 1269, right-hand column, paragraph 2; table 1 -----	1-25
Y	HENKIN CAROLYN C ET AL: "Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY : AJHP : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS 1 APR 2003, vol. 60, no. 7, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 687-690, XP009105971 ISSN: 1079-2082 page 687, right-hand column, paragraph 1 - page 688, left-hand column, paragraph 2; tables 1,2 page 689, middle column, paragraph 2 - page 690, left-hand column, last paragraph -----	1-25
A	WO 2005/087198 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SINGH ROMI BARAT [IN]; NAGAPRASAD VISHNUHOTLA []) 22 September 2005 (2005-09-22) the whole document -----	1-25
A	WO 2005/021549 A (RANBAXY LAB LTD [IN]; SHARMA MUKESH KUMAR [IN]; KUMAR YATENDRA [IN]; K) 10 March 2005 (2005-03-10) the whole document -----	1-25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/063151

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2005087198 A	22-09-2005	AT 403418 T EP 1725217 A1 US 2007292499 A1	15-08-2008 29-11-2006 20-12-2007
WO 2005021549 A	10-03-2005	BR PI0413331 A CA 2537132 A1 CN 1860120 A EP 1660499 A1 US 2007129385 A1	10-10-2006 10-03-2005 08-11-2006 31-05-2006 07-06-2007

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
19 June 2008 (19.06.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/071573 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 9/14 (2006.01) A61K 31/522 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/EP2007/063151

(22) International Filing Date:
3 December 2007 (03.12.2007)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/874,634 13 December 2006 (13.12.2006) US

(71) Applicant (for all designated States except US): **F. HOFFMANN-LA ROCHE AG** [CH/CH]; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **BACHYNSKY, Maria Oksana** [US/US]; 38 Carrie Court, Nutley, New Jersey 07110 (US). **INFELD, Martin Howard** [US/US]; 6 Tuers Place, Upper Montclair, New Jersey 07043 (US). **SHAH, Navnit Hargovindas** [US/US]; 203 Beverly Hill Road, Clifton, New Jersey 07012 (US).

(74) Agent: **KJELLSAA-BERGER, Hanny**; Grenzacherstrasse 124, CH-4070 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— with international search report
— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:
27 November 2008



WO 2008/071573 A3

(54) Title: POWDER FORMULATION FOR VALGANCICLOVIR

(57) Abstract: The present invention provides novel solid pharmaceutical dosage forms of valganciclovir hydrochloride for oral administration, after being constituted in water. These novel pharmaceutical dosage forms are useful in the treatment or control of viruses such as herpes simplex virus and cytomegalovirus.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference Case 23755	FOR FURTHER ACTION		See Form PCT/PEA/416
International application No. PCT/EP2007/063151	International filing date (day/month/year) 03.12.2007	Priority date (day/month/year) 13.12.2006	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC INV. A61K9/14			
Applicant F.HOFFMANN-LA ROCHE AG			
1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. 3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising: a. ☐ sent to the applicant and to the International Bureau a total of sheets, as follows: ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions). ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box. b. ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) , containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).			
4. This report contains indications relating to the following items: ☒ Box No. I Basis of the report ☐ Box No. II Priority ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability ☐ Box No. IV Lack of unity of invention ☒ Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement ☐ Box No. VI Certain documents cited ☐ Box No. VII Certain defects in the international application ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 2008-06-19		Date of completion of this report 27.01.2009	
Name and mailing address of the international preliminary examining authority:  European Patent Office D-80298 Munich Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Authorized officer Toulacis, C Telephone No. +49 89 2399-0 	

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/063151

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
 - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
 - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements*** of the international application, this report is based on *(replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report)*:

Description, Pages

1-18 as originally filed

Claims, Numbers

1-25 as originally filed

☐ a sequence listing and/or any related table(s) - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT
ON PATENTABILITY**

International application No.
PCT/EP2007/063151

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	
Inventive step (IS)	Yes: Claims	<u>5,11</u>
	No: Claims	<u>1-4, 6-10, 12-25</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	<u>1-25</u>
	No: Claims	

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

V

Reference is made to the following documents:

- D1: STEFANIDIS DIMITRIOS ET AL: "Reactivity of valganciclovir in aqueous solution." DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY OCT 2005, vol. 31, no. 9, October 2005 (2005-10), pages 879-884, XP009105970 ISSN: 0363-9045
- D2: ANAIZI NASR H ET AL: "Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY : AJHP : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS 1 JUL 2002, vol. 59, no. 13, 1 July 2002 (2002-07-01), pages 1267-1270, XP009105972 ISSN: 1079-2082
- D3: HENKIN CAROLYN C ET AL: "Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY : AJHP : OFFICIAL JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS 1 APR 2003, vol. 60, no. 7, 1 April 2003 (2003-04-01), pages 687-690, XP009105971 ISSN: 1079-2082

Claims 5, 11

- (N) A solid pharmaceutical dosage form for oral administration, after being constituted in water, comprising valganciclovir hydrochloride and fumaric acid, is not disclosed in the documents cited in the search report.
- (IS) The present application provides comparative stability data showing a better stability profile in terms of recovery of valganciclovir and amount of total impurities, when fumaric acid is used instead of citric acid (see page 12; table 3)
This is not suggested by the prior art documents.
Document D1, discloses the use of citric acid or potassium acetate in acidic solutions in order to stabilize valganciclovir (D1; page 880, left hand column, "Materials", three last lines).
The use of fumaric acid in solid dosage forms, is not suggested

(IA) The industrial applicability is beyond any doubt.

Claims 1-4, 6-10, 12-25

(N) A solid pharmaceutical dosage form for oral administration, after being constituted in water, comprising valganciclovir hydrochloride and a non-hygroscopic organic acid, is not disclosed in the documents cited in the search report.

The same applies to a liquid pharmaceutical dosage form additionally comprising a predetermined amount of water (claim 12).

(IS) There is no indication or any data in the description of the present application, which suggest that the technical problem of stability of the powder-product has been solved for any other non-hygroscopic organic acid than fumaric acid.

The only compound which has been tested (representing a non-hygroscopic organic acid), is fumaric acid.

There is no conclusive evidence established in the present application, that the stabilizing effect in the powder-product is due to the non hygroscopic properties of fumaric acid (which could enable the Applicant to extrapolate those effects of fumaric acid to any other non-hygroscopic organic acid) and not the fumaric acid as such (including any other physico-chemical property).

The mere allegation of an effect, in the absence of any data demonstrating the desired effect, is not sufficient to support inventive step and the problem underlying the invention cannot be considered to be solved.

To the opposite, the present application provides evidence that the components as such and not their hygroscopicity impair stability of valganciclovir. It is clearly stated in the description of the present application that in the liquid state of the constituted solution, maltose is the component which degrades valganciclovir and not the hygroscopic citric acid (page 11, lines 1-3; page 13, table 4); it is self-evident that in an aqueous liquid pharmaceutical composition the hygroscopicity of the components does not play any role, since it is neutralized.

Moreover, the stability of valganciclovir in aqueous preparations at acidic conditions (pH 3.8), is disclosed in D1 to D3 (see cited passages in the search report).

Thus, the skilled person would expect that stability of valganciclovir in aqueous preparations would be achieved, if the requirement of acidic pH (as taught in D1 to D3) is fulfilled. Also when fumaric acid is used or any other organic acid.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY
REPORT ON PATENTABILITY
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2007/063151

(IA) The industrial applicability is beyond any doubt.

Formulación en polvo del valganciclovir

Resumen, Objeto y Finalidad de la Invención

5 La presente invención proporciona nuevas formas farmacéuticas sólidas de dosificación de valganciclovir clorhidrato para la administración oral, después de haberse constituido en agua. Estas nuevas formas farmacéuticas de dosificación son útiles para el tratamiento o control de virus,
10 tales como el virus herpes simplex y el citomegalovirus.

Formulación en polvo del valganciclovir

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

El valganciclovir clorhidrato es un potente agente antivírico que se ha aprobado para el tratamiento de la retinitis de citomegalovirus (CMV) en pacientes con síndrome
10 de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) y para la prevención de la enfermedad del CMV en los trasplantes de riñón, corazón y riñón-páncreas. El valganciclovir clorhidrato es el éster de L-monovalina del ganciclovir y es un profármaco estable del ganciclovir con absorción mejorada. Tales características son
15 especialmente valiosas para suprimir las infecciones herpéticas en pacientes inmunocomprometidos, en los que la administración oral es la opción preferida desde el punto de vista terapéutico. El valganciclovir clorhidrato se describe con detalle en la patente de Estados Unidos n° 6,083,953.

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

a corto plazo indicaron que una forma líquida de dosificación sería inestable, dada la duración de conservación prevista para el producto.

Los intentos iniciales de formular una forma de dosificación apropiada del valganciclovir clorhidrato para tratar pacientes pediátricos y pacientes que requieren flexibilidad de dosificación se dirigieron al desarrollo de un producto líquido oral. Los datos de estabilidad a corto plazo indicaron que las formas líquidas de dosificación serían inestables, dada la duración de conservación prevista para el producto. Por ello, los esfuerzos se dirigieron a formas de dosificación en polvo, para la posterior constitución con agua, para conseguir una duración de conservación razonable para el valganciclovir clorhidrato y la forma líquida de dosificación resultante (constituida). Para mejorar el perfil de estabilidad y la fabricabilidad de la forma de dosificación en polvo y el perfil de estabilidad de la forma de dosificación líquida constituida, se cambió el procedimiento de formulación de la granulación por mezcla seca a la granulación por mezcla húmeda.

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

nicos higroscópicos degradan las formas farmacéuticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato.

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

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

10 La presente invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) un ácido orgánico no higroscópico que esté presente
15 en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

La presente invención proporciona también una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral que consta de (a) una cantidad terapéuticamente eficaz
20 de valganciclovir clorhidrato; (b) una cantidad predeterminada de agua; y (c) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar el valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

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

La presente invención proporciona además un método para la fabricación de una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse reconstituido en agua, que consiste en mezclar (a) una cantidad
5 terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y (b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

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

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

El término "cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico" significa una cantidad de un agente diluyente no higroscópico suficiente para facilitar la fabricación de

la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención. La presencia del agente diluyente no higroscópico es opcional, pero la inclusión del agente diluyente no higroscópico facilita el proceso de fabricación de la forma
5 farmacéutica sólida de dosificación y puede proporcionar el volumen y dulzura deseables en el producto final.

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

El término "ácido orgánico no higroscópico, que está presente en una cantidad que estabiliza al valganciclovir clorhidrato en agua" significa que la cantidad de ácido
15 orgánico no higroscópico es necesaria para bajar el valor del pH de la forma farmacéutica líquida de dosificación de valganciclovir clorhidrato y, de este modo, para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

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

25 El término "cantidad predeterminada de agua" significa cualquier cantidad deseada de agua para constituir la forma farmacéutica sólida de dosificación de la presente invención y convertirla en una forma farmacéutica líquida de dosifica-

ción para la administración oral. La cantidad de agua puede variar dentro de amplios límites en función de la concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa. La concentración deseada de valganciclovir clorhidrato en la solución acuosa puede depender de factores, tales como el sujeto concreto que se está tratando, la enfermedad a tratar, la duración temporal del tratamiento y similares.

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

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

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

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

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

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

10 La estabilidad del valganciclovir clorhidrato es máxima a un pH < 3,8.

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

20
25

El valganciclovir clorhidrato es moderadamente higroscópico, observándose solo pequeños cambios de humedad cuando el valganciclovir clorhidrato se expone a una humedad

relativa moderada. Puede producirse un aumento de peso de aproximadamente un 3% cuando se expone el valganciclovir clorhidrato a una humedad relativa del 80% (llegando a un contenido total de humedad de hasta el 8%). Es reversible-
5 mente higroscópico y absorberá o despedirá humedad en función de la humedad ambiente, dependiendo del contenido de agua del valganciclovir clorhidrato y de la humedad relativa.

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

En general, la cantidad de valganciclovir clorhidrato
25 que está presente en la forma farmacéutica sólida de dosificación puede situarse entre el 10% y el 90%, con preferencia entre el 25% y el 75%, con mayor preferencia entre el 35% y

el 60% y con preferencia especial en torno al 46% en peso de la composición total.

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

Los ácidos orgánicos no higroscópicos de la presente invención pueden elegirse entre un amplio espectro de ácidos orgánicos no higroscópicos. Tal como se mencionado antes, los ácidos orgánicos higroscópicos degradan las formas farmacéu-
15 ticas sólidas de dosificación del valganciclovir clorhidrato. A temperatura ambiente, un ácido orgánico no higroscópico absorberá menos del 1% en peso de agua cuando la humedad relativa es del 60-75%.

En una realización, el ácido orgánico no higroscópico
20 es un aminoácido, con preferencia un aminoácido que lleva un grupo funcional ácido carboxílico adicional, por ejemplo el ácido glutámico o el ácido adípico.

En otra realización, el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por ácido fumárico, ácido
25 succínico, ácido adípico. El ácido orgánico no higroscópico es con preferencia el ácido fumárico o el ácido succínico. Con mayor preferencia, el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

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

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

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

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

Tabla 1

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

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

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

(sal HCl: PM = 390,83; base: PM = 354,36)

² se elimina durante el procesado

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

Ejemplos

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

15 Ejemplo 1

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

Tabla 2

20 Polvo para solución oral - Comparación de formulaciones

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

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

² se elimina durante el procesado

Formulaciones de tipo I

5 Se emplean los excipientes siguientes para fabricar las formulaciones de tipo I. Se combina el ácido cítrico anhidro con citrato sódico para formar un sistema tampón que asegure un pH ácido. El pH ácido ayuda a estabilizar el valganciclovir, ya que el valganciclovir presenta una estabilidad

10 máxima en soluciones acuosas que tengan un valor de pH de 3,8 o menos. Se emplea el benzoato sódico como agente conservante y se emplea la sacarina sódica como edulcorante artificial. Se emplea la maltosa, un hidrato de carbono disacárido

cristalino, como agente diluyente y para proporcionar el gusto y la dulzura bucales deseados. Se emplea el sabor de fresa como sabor de la solución oral.

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

20 Ejemplo 2

Formulaciones de tipo II

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

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

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

queda mayor cavidad vacía dentro del frasco para poder agitar en el momento de efectuar la constitución.

Ejemplo 3

Proceso de fabricación de formulaciones de tipo II

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

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

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

5 Para facilidad del proceso se añade la Povidona K30 seca.

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

20 Ejemplo 4

Partidas de estabilidad

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

Tabla 3

Polvo para solución oral - Comparación de datos de estabilidad

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

Tabla 4

5 Solución constituida - Comparación de datos de estabilidad

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

Optimización del proceso:

Se preparan dos partidas de demostración de valganciclovir polvo para constitución. La primera partida de demostración (serie 1) se fabrica para evaluar el proceso de fabricación a escala de 5 kg. Esta partida se envasa manual

10

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

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

Proceso de fabricación:

Se introducen en una mezcladora/granuladora de alto cizallamiento el valganciclovir clorhidrato, la manita (Parteck M200), la Povidona K30 y el ácido fumárico y se mezclan en seco. Después del mezclado seco se añade la solución de granulación al granulador de alto cizallamiento. La solución de granulación consta de benzoato sódico, sacarina sódica y agua purificada y se prepara antes de

iniciar el paso de mezclado en seco. Es crítica la transferencia de toda la solución de granulación para asegurar que se recuperará el 100 % del benzoato sódico para el producto final. Después del granulador, la granulación húmeda se muele a través de un molido de tipo Fitzmill para mejorar la fluidez del material y se transfiere a un secador de lecho fluidizado. Se compara la molienda y la no molienda de la granulación húmeda. Después del secador, la granulación seca se muele en un molino Fitzmill. Entonces se mezclan los gránulos con el saborizante premezclado. Se efectúa una comparación entre el premezclado del saborizante y la adición del saborizante tal cual directamente a la mezcla. A continuación se envasa la mezcla en polvo en los frascos y se empaqueta. Las adiciones de materiales y las transferencias durante el proceso de fabricación se realizan mediante un sistema de transferencia con vacío.

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

La granulación de la mezcla seca (distribución del tamaño de partícula de la mezcla);

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

(c) el secado en lecho fluidizado, [punto final del secado (LOD)]

molienda seca a una velocidad de de 1000-4500 rpm;

mezclado final [tiempo de mezclado final (adición del
saborizante), 5-15 minutos, uniformidad de las dosis
unitarias, ensayos de ingrediente farmacéuticamente activo y
conservante, análisis de tamices, densidad aparente y
5 compactada];

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

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

densidad compactada

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

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

Observaciones:

25 Los perfiles de distribución del tamaño de partícula de
la mezcla final de las partidas n° 303 y n° 493 guardan buena
coincidencia con los datos de los análisis de tamizado de la
segunda partida de demostración. Hay una cantidad ligeramente

mayor de partículas finas ($<75 \mu\text{m}$) en las partidas n° 303 y n° 493 si se comparan con la segunda partida de demostración. El agua utilizada para la solución de granulación se sitúa entre 2,7 y 3,45 kg para las dos partidas. El tiempo de adición de la solución de granulación se sitúa en el intervalo de 4-5,5 minutos. El tiempo de masa húmeda se sitúa entre 1,5 y 2 minutos. El punto final de secado (LOD) de las muestras de puerta de muestras se sitúa en el intervalo del 1,8 al 2,13%.

10 Los valores CI de las muestras de la mezcla final se sitúan entre 17,44 y 33,80, lo cual indica que el comportamiento de la fluidez está entre mediano y muy pobre. Las partidas n° 283, n° 293 y n° 473, que contienen cantidades mayores de partículas de $250 \mu\text{m}$, presentan una fluidez mejor
15 que las partidas que contienen cantidades mayores de partículas finas.

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

Resultados de los ensayos analíticos:

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

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

En las partidas n° 303 y n° 323 se utilizan 1,7 kg de agua para preparar la solución de granulación. Las dos
10 partidas obtenidas tienen niveles bajos de benzoato sódico. Esto puede derivarse de la cantidad insuficiente de agua para disolver el benzoato sódico. Por tanto, se tendrá que emplear una cantidad mayor de agua para asegurar que la totalidad del benzoato sódico pasa a la solución.

15 El estudio del tiempo de mezcla de la partida n° 333 indica que el benzoato sódico y el valganciclovir presentan buena uniformidad de contenido en todos los momentos investigados (5, 7,5 y 10 minutos). Sin embargo, los datos del tiempo de mezcla de la partida n° 493 indica que el valgan-
20 ciclovir tiene mejor uniformidad de contenido a los 5 y 10 minutos, mientras que el benzoato sódico tiene mejor uniformidad de contenido a los 7,5 y 10 minutos. En base a estos datos se elige un tiempo de mezclado de 10 minutos para asegurar que se va a obtener una buena uniformidad de contenido
25 tanto para valganciclovir como para el benzoato sódico. El premezclado del saborizante en la partida n° 283 no se traduce en una mejora significativa de la uniformidad de contenido de saborizante en el producto. Por consiguiente no

se incluye el paso de mezclado previo del saborizante en el proceso final. El envasado en frascos con una máquina del tipo All-Fill Servometer Filling machine.

En conjunto, los datos físicos y analíticos son aceptables para todas las partidas. Se observa una mayor fluctuación del peso en la mezcla final de polvo de la partida n° 323 cuando se aplica una velocidad de husillo de 600 rpm para llenar los frascos. Por lo tanto se elige una velocidad de husillo de 450 rpm para el proceso del envasado.

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

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

Para el secado, se introducen los gránulos del PMA 65 en un secador de lecho fluidizado y se secan hasta un LOD del 1,3 al 3,0%, pero como objetivo un 2,25%. La temperatura a

conseguir en el producto es de 50°C (intervalo aceptable: de 48°C a 52°C). Para la molienda, se muelen los gránulos secos en un molino Fitzmill con una velocidad de 2400 ± 50 rpm, empleando una placa del n° 0 con las cuchillas hacia delante.

5 Para el mezclado, no se requiere que el saborizante se haya premezclado. Tienen que mezclarse los gránulos molidos con el sabor tutti-frutti en una mezcladora de tipo arcón desplazable de 3 pies cúbicos durante 10 minutos con una velocidad de 10 rpm. Para el envasado del producto en frasco se emplea

10 una máquina del tipo All-Fill Powder Filling Machine con una velocidad de husillo de 450 rpm y una velocidad de goteo de 100 rpm.

Se fabrica un total de tres partidas para el registro sanitario (partidas n° 024, n° 034 y n° 044) a escala de

15 producción (30 kg) para evaluar los parámetros establecidos para cada paso de fabricación del valganciclovir polvo para constitución. Las densidades aparente y compactada de las mezclas finales de las partidas n° 024, 034 y 044 son similares. Todas las partidas presentan propiedades de

20 fluidez de la mezcla final entre regular y pobre (valores del índice Carr entre 21,79 y 31,46).

Los resultados de los ensayos analíticos del valganciclovir y del benzoato sódico para las partidas n° 024, n° 034 y n° 044 están dentro de los límites del criterio de

25 aceptación. La uniformidad de la mezcla se sitúa entre el 96,4% y el 102,9% para el valganciclovir y entre el 96,4% y el 100,0% para el benzoato sódico. La %RSD se sitúa dentro del intervalo del 0,3 al 1,2% para el valganciclovir y el

benzoato sódico. Todos los resultados analíticos indican una uniformidad de contenido aceptable, con valores de %RSD menores que los criterios de aceptación de validación del 5,0%.

Se fabrican con éxito tres partidas para el registro sanitario del valganciclovir polvo para constitución aplicando los parámetros de proceso establecidos a raíz de las partidas de desarrollo. Las tres partidas cumplen los límites del criterio de aceptación. Los datos obtenidos durante el proceso y los datos analíticos recogidos indican que el proceso de fabricación está bien controlado y es capaz de proporcionar una calidad de producto consiste con arreglo a las normas habituales de la llamada "good manufacturing practice" (GMP).

Eficacia del conservante:

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

Biodisponibilidad comparativa de la formulación clínica frente a la formulación comercializada:

El objetivo primario de este estudio consiste en determinar la bioequivalencia del ganciclovir de la solución oral de valganciclovir tutti-frutti (F01-02) y Valcyte®, la formulación comercial de tabletas de 450 mg de valganciclovir clorhidrato, para una dosis de 900 mg administrada en un estado de no ayunas. El objetivo secundario es comparar la

exposición sistémica del ganciclovir de la solución oral del valganciclovir con sabor de fresa (J05) con el valganciclovir de la solución oral con sabor tutti-frutti (F01-02) para una dosis de 900 mg.

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

Se han representado abundantes realizaciones de esta invención, pero es evidente que la construcción básica puede
25 alterarse para proporcionar otras formas de ejecución que utilizan la invención sin apartarse del espíritu y alcance de la misma. Se da por supuesto que todas las modificaciones y variaciones se incluyen dentro del alcance de la invención,

que se define en las reivindicaciones anexas en mayor grado que en las formas de ejecución específicas que se han presentado a título de ejemplo.

Reivindicaciones

1. Una forma de dosificación farmacéutica sólida para la administración oral, después de haberse constituido en agua, que consta de:

5 (a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato; y

 (b) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en una cantidad predeterminada de agua.

10 2. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, en donde el valganciclovir clorhidrato está presente en una cantidad del 10% al 90% en peso de la composición total.

 3. La forma sólida de dosificación con arreglo a la
15 reivindicación 1, en donde el ácido orgánico no higroscópico es un aminoácido.

 4. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, en donde el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por el ácido fumárico, el
20 ácido succínico y el ácido adípico.

 5. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 4, en donde el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

 6. La forma sólida de dosificación con arreglo a las
25 reivindicaciones 1 y de 3 a 5, en donde el ácido orgánico no higroscópico está presente en una cantidad que baja el pH de la solución constituida del valganciclovir clorhidrato hasta un pH de 3,8 o menos.

7. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 1, que contiene además una cantidad eficaz de un agente diluyente no higroscópico.

8. La forma sólida de dosificación con arreglo a la reivindicación 7, en donde el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la lactosa.

9. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 7 ú 8, en donde el agente diluyente no higroscópico es la manita.

10. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 7 a 9, en donde el agente diluyente no higroscópico está presente en un cantidad de hasta el 90% en peso de la composición total.

11. La forma sólida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 10, en donde la forma de dosificación tiene la composición siguiente:

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

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

12. Una forma farmacéutica líquida de dosificación para la administración oral, que contiene:

(a) una cantidad terapéuticamente eficaz de valganciclovir clorhidrato;

5 (b) una cantidad predeterminada de agua; y

(c) un ácido orgánico no higroscópico que está presente en una cantidad suficiente para estabilizar al valganciclovir clorhidrato en la cantidad predeterminada de agua.

10 13. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, en donde el valganciclovir clorhidrato está presente en una cantidad de 10 mg/ml a 90 mg/ml.

14. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, en donde el ácido orgánico no higroscópico es un aminoácido.

15 15. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, en donde el ácido orgánico no higroscópico se elige entre el grupo formado por el ácido fumárico, el ácido succínico y el ácido adípico.

16. La forma líquida de dosificación con arreglo a la 20 reivindicación 15, en donde el ácido orgánico no higroscópico es el ácido fumárico.

17. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 12 y de 14 a 16, en donde el ácido orgánico no higroscópico está presente en la forma líquida de 25 dosificación en una cantidad suficiente para bajar el pH a 3,8 o menos.

18. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 12, que contiene además una cantidad eficaz de

un agente diluyente no higroscópico.

19. La forma líquida de dosificación con arreglo a la reivindicación 18, en donde el agente diluyente no higroscópico se elige entre el grupo formado por la manita y la
5 lactosa.

20. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones 18 ó 19, en donde el agente diluyente no higroscópico es la manita.

21. La forma líquida de dosificación con arreglo a las
10 reivindicaciones de 18 a 20, en donde agente diluyente no higroscópico está presente en una cantidad de hasta el 90% en peso de la composición total.

22. La forma líquida de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 12 a 21, en donde la forma de dosifi-
15 cación tiene la composición siguiente:

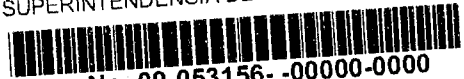
Componentes	Soln. constituida mg / ml
valganciclovir HCl	55,15 mg ¹
Povidona K30	2,00 mg
ácido fumárico	2,00 mg
benzoato sódico	1,00 mg
sacarina sódica	0,25 mg
manita	57,80 mg
sabor tutti-frutti	1,80 mg
agua purificada	0,91 ml

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

23. Las formas de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 22 para el uso en la terapia.

24. Las formas de dosificación con arreglo a la reivindicación 23 para usar en la terapia de las enfermedades
5 mediadas por el virus herpes simplex y el citomegalovirus.

25. Uso de las formas de dosificación con arreglo a las reivindicaciones de 1 a 22 para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de enfermedades mediadas por el virus herpes simplex y el citomegalovirus.



No. 09-053156- -00000-0000

Fecha: 2009-05-22 16:37:09 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 54

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION [x]

MODELO DE UTILIDAD []

- ◆ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X] 1
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X] 1
- ◆ Descripción de la invención [X] 20
- ◆ Dibujos de ser estos pertinentes []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X] 2

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

ESQUEMA DE TRAZADO []

- ◆ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◆ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◆ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◆ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Mayo 22-09

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia