



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **339838**

(13) **B1**

**NORGE**

(51) Int Cl.

*A61K 9/14 (2006.01)*

*A61K 9/00 (2006.01)*

*A61K 9/16 (2006.01)*

*A61K 31/522 (2006.01)*

*A61K 47/10 (2006.01)*

*A61K 47/12 (2006.01)*

## Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20092254	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.12.03 PCT/EP2007/63151
(22)	Inng.dag	2009.06.11	(85)	Videreføringssdag	2009.06.11
(24)	Løpedag	2007.12.03	(30)	Prioritet	2006.12.13, US, 60/874,634
(41)	Alm.tilgj	2009.07.09			
(45)	Meddelt	2017.02.06			
(73)	Innehaver	F Hoffmann-La Roche AG, Grenzacherstrasse 124, CH-4070 BASEL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Martin Howard Infeld, 6 Tuers Place, US-NJ07043 UPPER MONTCLAIR, USA Navnit Hargovindas Shah, 203 Beverly Hill Road, US-NJ07012 CLIFTON, USA Maria Oksana Bachynsky, 38 Carrie Court, US-NJ07110 NUTLEY, USA			
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge			

---

(54)	Benevnelse	<b>Fast farmasøytisk doseform omfattende valganciclovir</b>
(56)	Anførte publikasjoner	STEFANIDIS DIMITRIOS ET AL: "Reactivity of valganciclovir in aqueous solution." DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY OCT 2005, vol. 31, no.9, October 2005, pages 879-884 ANAIZI NASR H ET AL: "Stability of valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY: 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, ISSN:1079-2082 HENKIN CAROLYN C ET AL: "Stability of valganciclovir in extemporaneously compounded Liquid formulations." AMERICAN JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY: 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, ISSN:1079-2082
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye faste farmasøytiske doseformer av valganciclovir-hydroklorid for oral administrering, etter konstituering i vann. Disse nye farmasøytiske doseformer er anvendelige i behandling eller kontroll av virus så som herpes simplex virus og cytomegalovirus.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer nye faste farmasøytiske doseformer av valganciclovir-hydroklorid for oral administrering, etter konstituering i vann.

Valganciclovir-hydroklorid er et kraftig antiviralt middel som er godkjent for behandling av cytomegalovirus- (CMV) retinitt hos pasienter med ervervet immunsvikt  
 5 syndrom (AIDS) og for forhindring av CMV-sykdom ved nyre-, hjerte- og nyre-  
 bukspyttkjertel-transplantasjon. Valganciclovir-hydroklorid er L-monovalin-esteren av  
 ganciclovir og er et stabilt prodrug av ganciclovir med forbedret absorpsjon. Slike  
 karakteristika er spesielt verdifulle for undertrykking av herpetiske infeksjoner hos  
 immunokompromitterte pasienter hvor oral administrering terapeutisk er det foretrukne  
 10 valg. Valganciclovir-hydroklorid er beskrevet i detalj i US-patent nr. 6,083,953.

I fast tilstand oppviser valganciclovir-hydroklorid akseptabel fysisk, kjemisk og  
 lys-stabilitet når lagret under omgivelsesbetingelser. Ingen spesielle lagringskrav er  
 nødvendig, bortsett fra at for høy fuktighet må unngås. Innledende forsøk på å formulere  
 et valganciclovir-hydroklorid pediatrik preparat og en formulering for pasienter som  
 15 krever fleksibilitet av dose, fokuserte på utvikling av et oralt flytende produkt. Imidlertid  
 indikerte kort-tid stabilitetsdata at en flytende doseform ville være ustabil for den  
 forventede holdbarhet av produktet.

Innledende forsøk på å formulere en passende doseform av valganciclovir-  
 hydroklorid for å behandle pediatrike pasienter og pasienter som krever fleksibilitet av  
 20 dose fokuserte på utvikling av et oralt flytende produkt. 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), side 879-884,  
 XP009105970 ISSN: 0363-9045, beskriver anvendelse av sitronsyre eller kaliumacetat i  
 sure oppløsninger for å stabilisere valganciclovir. ANAIZI NASR H ET AL: "Stability of  
 25 valganciclovir in an extemporaneously compounded oral liquid." AMERICAN  
 JOURNAL OF HEALTH-SYSTEM PHARMACY: OFFICIAL JOURNAL OF THE  
 AMERICAN SOCIETY OF HEALTH-SYSTEM PHARMACISTS 1 JUL 2002, vol. 59,  
 no.13, 1 July 2002 (2002-07-01), sidene 1267-1270, ISSN:1079-2082, beskriver  
 stabiliteten av valganciclovir i en tilfeldig sammensatt oral væske. Henkin Carolyn C et  
 30 al: "stability of valganciclovir in extemporaneously compounded liquid formulations"  
 American Journal of Health-system Pharmacists 1 Apr 2003, vol. 60, no. 7, 1 April 2003  
 (2003-04-01), sidene 687-690, XP009105971 ISSN: 1079-2082, beskriver stabiliteten av  
 valganciclovir i vandige preparater, i sure betingelser. Kort-tid stabilitetsdata indikerte at  
 flytende doseformer er ustabile for den forventede holdbarhet av produktet.  
 35 Anstrengelser fokuserte derfor på pulver-doseformer, for senere konstituering med vann,  
 for å gi en rimelig holdbarhet for valganciclovir-hydroklorid og den resulterende  
 (konstituerte) flytende doseform. For å forbedre stabilitetsprofilen og produserbarheten

av pulverdoseformen og stabilitetsprofilen av den konstituerte flytende doseform, ble formuleringsprosedyren endret fra en tørrblandingsgranulering til en våtblandingsgranulering.

5 Fordi valganciclovir-hydroklorid er lett oppløselig under sure betingelser, må en fast farmasøytisk doseform inneholde en organisk syre til stede i en mengde tilstrekkelig til å solubilisere og stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i en forutbestemt mengde av vann for den foreslåtte holdbarhet av den resulterende (konstituerte) flytende doseform. Hygroskopiske organiske syrer ble funnet å nedbryte de faste valganciclovir-hydroklorid farmasøytiske doseformer.

10 Et mål med foreliggende oppfinnelse er derfor å tilveiebringe en valganciclovir-hydroklorid-formulering for pediatrik anvendelse og for pasienter som krever fleksibilitet av dose.

Målet kunne nås med de faste farmasøytiske doseformer av valganciclovir-hydroklorid for oral administrering, etter konstituering i vann.

15 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fast farmasøytisk doseform for oral administrering, etter konstituering i vann, omfattende (a) en terapeutisk effektiv mengde av valganciclovir-hydroklorid; og (b) fumarsyre til stede i en mengde tilstrekkelig til å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i en forutbestemt mengde av vann.

20 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også en flytende farmasøytisk doseform for oral administrering omfattende (a) en terapeutisk effektiv mengde av valganciclovir-hydroklorid; (b) en forutbestemt mengde av vann; og (c) fumarsyre til stede i en mengde tilstrekkelig til å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i den forutbestemte mengde av vann.

25 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også den faste eller flytende doseform for anvendelse i terapien av herpes simplex eller cytomegalovirus-medierte sykdommer.

30 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer videre en metode for fremstilling av en fast farmasøytisk doseform for oral administrering, etter konstituering i vann, omfattende blanding av (a) en terapeutisk effektiv mengde av valganciclovir-hydroklorid; og (b) fumarsyre til stede i en mengde tilstrekkelig til å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i en forutbestemt mengde av vann.

De faste farmasøytiske doseformer for oral administrering, etter konstituering i vann, har fordelen av å kunne gi pasienten det passende dosenivå. Mens for eksempel valganciclovir-hydroklorid er tilgjengelig som en 450 mg tablett for oral administrering,

kan flytende doseformer fremstilles i en rekke konsentrasjonsnivåer. En foretrukket flytende doseform kan fremstilles med 50 mg/ml for å gi en rekke dosenivåer for å behandle pediatriske pasienter og pasienter som krever fleksibilitet av dosen. Beholderen for den flytende doseform kan leveres med en kalibrert dispenser for levering av den  
5 passende mengde av væske inneholdende det passende dosenivå.

Som anvendt her har de følgende betegnelser de gitte betydninger:

Betegnelsen "effektiv mengde av et ikke-hygroskopisk svellemiddel" betyr en mengde av et ikke-hygroskopisk svellemiddel tilstrekkelig til å lette fremstilling av den faste farmasøytiske doseform ifølge foreliggende oppfinnelse. Tilstedeværelsen av det  
10 ikke-hygroskopiske svellemiddel er valgfri, men innføring av det ikke-hygroskopiske svellemiddel gjør fremstillingsprosessen for fremstilling av den faste farmasøytiske doseform lettere og kan gi ønskelig volum og søthet i sluttproduktet.

Betegnelsen "sykdom" omfatter spesifikt hvilken som helst sykkelig tilstand hos et individ, som definert her. Således omfatter "sykdom" her hvilken som helst viral eller  
15 beslektet sykdom som kan behandles med valganciclovir-hydroklorid eller farmasøytisk akseptable salter derav.

Betegnelsen "fumarsyre til stede i en mengde for å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i vann" betyr den mengde av fumarsyre nødvendig for å nedsette pH i den flytende farmasøytiske doseform av valganciclovir-hydrokloridet og derved stabilisere  
20 valganciclovir-hydrokloridet i den forutbestemte mengde av vann.

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel", så som farmasøytisk akseptabel bærer, tilsetningsmiddel, etc., betyr farmakologisk akseptabel og hovedsakelig ikke-toksisk for individet i mengden ved hvilken den spesielle forbindelse blir administrert.

Betegnelsen "forutbestemt mengde av vann" betyr hvilken som helst ønsket  
25 mengde av vann for å konstituere den faste farmasøytiske doseform ifølge foreliggende oppfinnelse til en flytende farmasøytisk doseform for oral administrering. Mengden av vann kan variere sterkt avhengig av den ønskede konsentrasjon av valganciclovir-hydrokloridet i den vandige løsningen. Den ønskede konsentrasjon av valganciclovir-hydrokloridet i den vandige løsningen kan avhenge av slike faktorer som det spesielle  
30 individ som behandles, sykdommen som behandles, lengden av tid av behandlingen og lignende.

Betegnelsen "individ" omfatter mennesker, ikke-humane pattedyr (så som hunder, katter, kaniner, kveg, hester, sauer, geiter, griser og hjortedyr) og ikke-pattedyr så som

fugler, fisk og lignende. Fortrinnsvis er individet et menneske eller ikke-humant pattedyr og mer foretrukket er individet et menneske.

Betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde" med hensyn til valganciclovir-hydroklorid betyr en mengde av forbindelsen eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav som, når administrert til et individ med behov for dette, er effektiv til å behandle, forhindre, lindre eller forbedre symptomer på sykdom.

Betegnelsen "behandling" betyr hvilken som helst behandling av en sykdom hos et individ og omfatter: (1) forhindring av at sykdommen forekommer hos et individ som kan være predisponert for sykdommen men ennå ikke har opplevet eller oppvist symptomer på sykdommen f.eks. forebygging av utbrudd av de kliniske symptomene; (2) hemning av sykdommen, f.eks. stans av dens utvikling; eller (3) lindring av sykdommen, f.eks. forårsake regresjon av symptomene på sykdommen.

Valganciclovir-hydroklorid (valganciclovir HCl, Valcyte®) er et hydrokloridsalt av L-valylesteren (prodrug) av ganciclovir som eksisterer som en blanding av to diastereomerer. Etter oral administrering blir begge diastereomerene raskt omdannet til ganciclovir av intestinale og hepatiske esteraser. Ganciclovir er en syntetisk analog av 2'-deoksyguanosin, som hemmer replikasjon av humant cytomegalovirus in vitro og in vivo. Ganciclovir er godkjent for behandling av cytomegalovirus- (CMV) retinitt hos pasienter med ervervet immunsvikt syndrom (AIDS) og for forhindring av CMV-sykdom ved nyre-, hjerte- og nyre-bukspyttkjertel-transplantasjon. Valganciclovir-hydroklorid er tilgjengelig som en 450 mg tablett for oral administrering. Hver tablett inneholder 496,3 mg valganciclovir-hydroklorid (svarende til 450 mg valganciclovir) og de inaktive bestanddeler mikrokrySTALLinsk cellulose, Povidon K-30, crospovidon og stearinsyre. Filmbelegget påført på tablettene inneholder Opadry® Pink.

Valganciclovir-hydroklorid er et hvitt til gråhvitt krystallinsk pulver med molekylformelen  $C_{14}H_{22}N_6O_5 \cdot HCl$  og en molekylvekt på 390,83. Det kjemiske navnet for valganciclovir-hydroklorid er L-Valin, 2-[(2-amino-1, 6-dihydro-6-okso-9H-purin-9-yl) metoksy]-3-hydroksypropylester-monohydroklorid. Den kjemiske struktur av valganciclovir-hydroklorid er angitt nedenfor:

Oppløseligheten av valganciclovir-hydroklorid (aktiv farmasøytisk bestanddel, API) i vandig løsning er pH-avhengig. Valganciclovir-hydroklorid er en polar hydrofil forbindelse med en oppløselighet på 70 mg/ml i vann ved 25°C ved en pH på 7,0 og en n-oktanol/vann partisjonskoeffisient på 0,0095 ved pH 7,0. pKa for valganciclovir-hydroklorid er 7,6. Valganciclovir-hydroklorid er fritt oppløselig under sure betingelser

med en maksimum oppløselighet på større enn 200 mg/ml i pH området 4-6. Stabiliteten til valganciclovir-hydroklorid er størst ved pH < 3,8.

Valganciclovir-hydroklorid kan eksistere i én av to krystallinske former (betegnet X og Y) og en amorf form. Den kommersielle fremstillingsprosess for valganciclovir-  
5 hydroklorid gir utelukkende form Y. Form Y er stabil med hensyn til de forskjellige farmasøytiske prosesser involvert ved fremstilling av pulveret for oral løsning. Alle valganciclovir-hydroklorid-partier anvendt ved produksjon av formuleringsutvikling, klinisk, stabilitet og registrerings-batcher var av form Y. For formål ifølge foreliggende oppfinnelse kan hvilken som helst polymorf eller amorf form av valganciclovir-  
10 hydroklorid anvendes, siden den endelige formulering er flytende. Hvilken som helst diastereomer eller blanding av diastereomerer kan også anvendes.

Valganciclovir-hydroklorid er moderat hygroskopisk, med bare små endringer i fuktighet observert når valganciclovir-hydrokloridet er eksponert for moderat relativ fuktighet. En vektøkning på opptil omtrent 3% forekommer når valganciclovir-  
15 hydroklorid blir eksponert for 80% relativ fuktighet (for et totalt fuktighetsinnhold på opptil omtrent 8%). Det er reversibelt hygroskopisk og vil enten absorbere eller frigjøre fuktighet under omgivelse fuktighetsbetingelser, avhengig av vanninnholdet av valganciclovir-hydrokloridet og den relative fuktighet.

Den terapeutisk effektive mengde eller dosenivå av valganciclovir ifølge  
20 foreliggende oppfinnelse kan variere innen vide grenser. Mens valganciclovir-hydroklorid er tilgjengelig som en 450 mg tablett for oral administrering, kan faste farmasøytiske doseformer som kan konstitueres til flytende farmasøytiske doseformer fremstilles i en rekke konsentrasjonsnivåer for å akkomodere pediatriske pasienter og pasienter som krever fleksibilitet av dose. Beholderen for den faste/flytende doseform  
25 kan leveres med en kalibrert dispenser for å levere den passende mengde av væske inneholdende det passende dosenivå. Slike dosenivåer kan reguleres til de individuelle krav i hvert spesielle tilfelle med hensyn til pasienten og lidelsen som behandles.

Generelt kan mengden av valganciclovir-hydroklorid til stede i den faste farmasøytiske doseform være i området fra 10% til 90%, fortrinnsvis fra 25% til 75%,  
30 mer foretrukket fra 35% til 60% og mest foretrukket ca. 46%, etter vekt av det totale preparatet.

Generelt kan flytende farmasøytiske doseformer, som kan være konstituert fra de faste farmasøytiske doseformer ved anvendelse av en forutbestemt mengde av vann, fremstilles i valganciclovir- (som fri base) konsentrasjonsnivåer på fra 10 mg/ml til 90

mg/ml, fortrinnsvis fra 25 mg/ml til 75 mg/ml, mer foretrukket fra 35 mg/ml til 65 mg/ml og mest foretrukket ca. 50 mg/ml.

Fumarsyren er til stede i en mengde tilstrekkelig til å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i den faste farmasøytiske doseform. Valganciclovir-hydroklorid har en  
5 oppløselighet på 70 mg/ml i vann ved 25°C ved en pH på 7,0 og er fritt oppløselig under sure betingelser med en maksimum oppløselighet på større enn 200 mg/ml i pH-området 4-6. Generelt vil mengden av fumarsyre nedsette pH i den konstituerte valganciclovir-hydroklorid-løsning til en pH på <3,8 og mest foretrukket til en pH på 3,0.

Den faste farmasøytiske doseform kan eventuelt inneholde en effektiv mengde av  
10 et ikke-hygroskopisk svellemiddel. Som angitt ovenfor nedbryter hygroskopiske fyllmidler valganciclovir-hydroklorid i faste farmasøytiske doseformer. Tilstedeværelsen av det ikke-hygroskopiske svellemiddel gjør fremstillingsprosessen for fremstilling av den faste farmasøytiske doseform lettere og kan gi ønskelig volum og søthet i sluttproduktet. Det ikke-hygroskopiske svellemiddel i foreliggende oppfinnelse kan  
15 velges fra en rekke ikke-hygroskopiske fyllmidler. Et ikke-hygroskopisk svellemiddel vil absorbere mindre enn 1% av vann etter vekt ved ca. 60-75% relativ fuktighet ved omgivelsestemperaturer. Generelt blir det ikke-hygroskopiske svellemiddel valgt fra gruppen bestående av mannitol og laktose. Fortrinnsvis er det ikke-hygroskopiske svellemiddel mannitol.

20 Det ikke-hygroskopiske svellemiddel kan være til stede i den faste farmasøytiske doseform i en mengde fra 10% til 90%, fortrinnsvis fra 30% til 70% og mer foretrukket fra 40% til 60%, etter vekt av det totale preparatet.

En foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er angitt i Tabell 1. Den faste farmasøytiske doseform for oral administrering er et pulver, som blir konstituert med en  
25 forutbestemt mengde av rensset vann for å gi en flytende farmasøytisk doseform. Flasken inneholder ca. 5,515 g valganciclovir-hydroklorid i totalt 12 g pulver for konstituering til en løsning for oral administrering. Når konstituert, er volumet av løsningen 100 ml. En mengde på 1 ml av den konstituerte løsning inneholder 55,15 mg valganciclovir-hydroklorid svarende til 50 mg valganciclovir fri base. Konsentrasjonen av  
30 valganciclovir, som fri base, i den konstituerte løsning er 5,0%. Valganciclovir-hydrokloridet og tilsetningsmidlene er oppløselige i den vandige konstituent. Pulverblandingen kan fremstilles ved konvensjonelle farmasøytiske prosesser omfattende våtgranulering. Produktet blir fortrinnsvis markedsført i ravgule glassflasker med barnesikrede plast skrukorker.

Tabell 1

Farmasøytisk sammensetning av valganciclovir-hydroklorid som pulver  
og konstituert løsning

Komponenter	Enhetsvekt mg/120 mg	Fyllingsblanding g/flaske	Konstituert løsn. mg/ml
Valganciclovir HCl	55,15 <sup>1</sup>	5,515 <sup>1</sup>	55,15 <sup>1</sup>
Povidon K30	2,00	0,200	2,00
Fumarsyre	2,00	0,200	2,00
Natrium-benzoat	1,00	0,100	1,00
Natrium-sakkarin	0,25	0,025	0,25
Mannitol	57,80	5,780	57,80
Tutti-Frutti smaksmiddel	1,80	0,180	1,80
Renset vann	<sup>2</sup>	<sup>2</sup>	0,91 ml
Totalt	120 mg	12,000 g	1,000 ml

5 <sup>1</sup> Ekvivalent med 50 mg valganciclovir (som fri base) på tørr basis  
(HCl salt = MV 390,83; Base = MV 354,36)

<sup>2</sup> Fjernet under prosessering

De farmasøytiske doseformer ifølge foreliggende oppfinnelse kan fremstilles i  
henhold til eksemplene angitt nedenfor.



### Eksempler

I henhold til foreliggende oppfinnelse er de følgende eksempler gitt for å illustrere faste og flytende farmasøytiske doseformer.

#### Eksempel 1

5

En sammenligning av valganciclovir-hydroklorid-formuleringer av type I og Type II er angitt nedenfor i Tabell 2.

#### Tabell 2

Pulver for oral løsning - Sammenligning av formuleringer

Bestanddeler	<b>Type I</b>	<b>Type II</b>	
	mg/250 mg (konstituert = 1 ml)	mg/120 mg (konstituert = 1 ml)	
Formuleringsnummer	J05	F01-03	F01-02
Valganciclovir-hydroklorid	55,15 <sup>1</sup>	55,15 <sup>1</sup>	55,15 <sup>1</sup>
Sitronsyre, vannfri	9,50	-----	-----
Natriumcitrat	0,40	-----	-----
Natrium-benzoat	1,00	1,00	1,00
Fumarsyre	-----	2,00	2,00
Povidon K30	-----	2,00	2,00
Natrium-sakkarin	0,25	0,25	0,25
Jordbær smaksmiddel #E187196	5,00	-----	-----
Tutti-Frutti smaksmiddel #11900-31	-----	1,80	1,80
Maltose, krystallinsk	178,70	-----	-----
Mannitol	-----	57,80	57,80
Renset vann	-----	2	2
Total vekt pr. Ml	250,00 mg	120,00 mg	120,00 mg
Flaske fyllvekt	15,00 g	14,40 g	12,00 g
Mengde av vann som skal tilsettes	51 ml	109 ml	91 ml
Totalt konstituert volum	60 ml	120 ml	100 ml
Flaske: Type I ravgult glass	120 ml	120 ml	120 ml

10 <sup>1</sup> Ekvivalent med 50 mg valganciclovir (som fri base) på en tørr basis

<sup>2</sup> Fjernet under prosessering

### Type I formuleringer:

De følgende tilsetningsmidler ble anvendt for å fremstille formuleringene av type I. Vannfri sitronsyre ble kombinert med natriumcitrat for å danne buffersystemet for å sikre en sur pH. Den sure pH hjelper til å stabilisere valganciclovir siden valganciclovir viser

5 den største stabilitet i en vandig løsning ved en pH-verdi på ca. 3,8 eller under. Natriumbenzoat ble anvendt som et konserveringsmiddel og natrium sakkarin ble anvendt som et kunstig søtningsmiddel. Maltose, et krystallinsk disakkarid-karbohydrat, ble anvendt som et svellemiddel (fortynningsmiddel) og for å gi ønskelig munnfølelse og søthet. Jordbær-smaksmiddel ble anvendt som smaksmiddel for den orale løsning.

10 Den følgende prosedyre ble anvendt for fremstilling av type I, Formulering J05. I trinn 1 ble natriumcitrat og natriumsakkarin siktet separat og blandet med en porsjon av den krystallinske maltose i en blander. I trinn 2 ble blandingen fra trinn 1 blandet med malt vannfri sitronsyre og en andre porsjon av krystallinsk maltose og jordbær-smaksmiddel. I trinn 3 ble det blandede materiale siktet og blandet med siktet natrium-

15 benzoat og en porsjon av den krystallinske maltose. I trinn 4 ble resten av den krystallinske maltose og valganciclovir-hydroklorid blandet med det blandede materiale fra trinn 2 og dette blandede materialet ble deretter siktet. Det blandede materiale fra trinn 3 ble lagt mellom to lag av det siktede materiale fra trinn 4 og blandet i den endelige blanding. En mengde på 15 g av den endelige blanding ble fylt i hver flaske og

20 lukket med den utformede lukning.

### Eksempel 2

#### Type II formuleringer:

Grunnen til endring av formuleringen fra Type I til Type II og innen Type II var for å forbedre stabilitetsprofilen av den faste farmasøytiske doseform og den konstituerte

25 flytende farmasøytiske doseform for oral administrering. Forskjellene mellom type I og type II formuleringer er angitt nedenfor.

Nedbrytning ble observert i type I formulering og ble tilskrevet valganciclovir-hydroklorid/sitronsyre-interaksjon i den faste farmasøytiske doseform. Sitronsyre er en

30 hygroskopisk organisk syre og synes å nedbryte valganciclovir-hydroklorid i den faste doseform. Fumarsyre, en mindre hygroskopisk organisk syre, ble derfor valgt til å erstatte sitronsyre/natriumcitrat i type II formuleringer.

Nedbrytning ble også observert i type I formulering og ble tilskrevet valganciclovir-hydroklorid/maltose-interaksjon i den konstituerte flytende farmasøytiske doseform for oral administrering. Maltose synes å nedbryte valganciclovir-hydroklorid i

35 flytende doseform. Maltose ble erstattet av mannitol, en polyhydrisk alkohol, som ikke

resulterer i nedbrytning av valganciclovir-hydroklorid. Povidon K30 (polyvinylpyrrolidon) ble tilsatt som et bindemiddel og vann som en granuleringsvæske for forandring av fremstillingsprosessen fra en tørr blanding til en våt granuleringsprosess. Innføring av den våte granuleringsprosess øket betraktelig flyteegenskapene til fyllingsblandingen i type II formuleringen. Tutti-Frutti smaksmiddel erstattet jordbærsmaksmiddel i den foreslåtte markedsformulering. Den totale vekt av pulver pr. flaske ble endret fra 15,00 g, Formulering J05 (Type I), til 14,40 g, Formulering F01-03 (Type II). Den foreslåtte markedsførte formulering, Formulering F01-02 (Type II), ble deretter redusert til 12,00 g for å tillate mer topprom i flasken for risting for å bevirke konstituering.

### Eksempel 3

#### Fremstillingsprosess for Type II formuleringer

Batchen fremstilt for den kliniske Type I formulering ble initielt basert på en tørr pulverblanding. Ved reformulering med forskjellige tilsetningsmidler, ble flyteegenskapene til den endelige pulverblanding funnet å være utilstrekkelige for hensiktsmessig ytelse. Ved anvendelse av våt-granulering, ble flyteegenskaper til det endelige pulver betraktelig forbedret. Siden kommersielle valganciclovir 450 mg tabletter anvender en vandig våt-granuleringsprosess med Povidon K30 som bindemiddel, tjente denne prosessen som basis for fremstilling av den faste farmasøytiske doseform for konstituering med en forutbestemt mengde av vann.

Ved foreliggende prosess blir den aktive substans forhåndsblandet med Povidon K30, fumarsyre og mannitol. Natrium-benzoat og natrium-sakkarin ble oppløst i rensset vann som tjente som granuleringsløsning. Granuleringen blir utført i en høyskjær blander. Smaksmidlet blir satt til de tørkede og malte granulater under den endelige blanding for å danne fyllingsblandingen. Utviklings-prosesseringsvariabler omfattet med og uten bindemiddel og dets rekkefølge av tilsetning og rekkefølgen av tilsetning av natrium-benzoat og natrium-sakkarin.

Granuleringen var meget svak uten et bindemiddel og maling produserte en for høy mengde av fine stoffer. Det var ingen forskjell mellom tilsetning av bindemidlet (Povidon K30) som en granuleringsløsning eller tilsetning av det tørt. For prosesseringsletthet ble Povidon K30 tilsatt tørr.

Natrium-benzoat og natrium-sakkarin ble satt til det endelige malte granulat som tørre pulvere så vel som oppløst i rensset vann før granuleringstrinnet. Kjemisk analyse for natrium-benzoat og dets innholdsensartethet viste at innføring av konserveringsmiddel i løsningen og granulering av pulveret med en høyskjær blander

resulterte i en %RSD (relativt standard avvik) av konserveringsmidlet på <2%. Tilsetning av tørt natrium-benzoat i den endelige pulverblanding dannet uakseptabel variabilitet. Det er kritisk å skylle granuleringsløsning-beholderen grundig med en porsjon av rensset vann for å sikre kvantitativ overføring av alt natrium-benzoat.

5 Eksempel 4

Stabilitets-batcher

Stabilitetsdata for representative partier av type I og Type II formuleringer er presentert i Tabell 3 (som pulver for konstituering) og Tabell 4 (som konstituert løsning). Type II pulver og Type II konstituert løsning viser en bedre stabilitetsprofil når det gjelder gjenvinning av valganciclovir og mengde av totale urenheter.

10

Tabell 3

Pulver for oral løsning - Sammenligning av stabilitetsdata

Formulering	Type I Pulver		Type II Pulver	
	Forsøk (% Label Claim) valganciclovir	Totale urenheter	Forsøk (% Label Claim) valganciclovir	Totale urenheter
Innledende	100,4%	1,4%	102,1%	1,1%
12 måneder 25°C/60%RH	99,4%	2,0%	100,0%	1,2%
18 måneder 25°C/60%RH	98,9%	2,9%	100,0%	1,3%
24 måneder 25°C/60%RH	96,9%	4,3%	101,9%	1,4%

Tabell 4

Konstituert løsning – Sammenligning av stabilitetsdata

Formulering	Type I konstituert løsning		Type II konstituert løsning	
	Forsøk (% Label Claim) valganciclovir	Totale urenheter	Forsøk (% Label Claim) valganciclovir	Totale urenheter
Innledende	100,0%	1,42%	102,1%	1,1%
1 måned 5°C	99,9%	1,69%	97,0%	1,1%
2 måneder 5°C	99,9%	2,20%	98,1%	1,2%
3 måneder 5°C	Ikke tilgjengelig	Ikke tilgjengelig	99,2%	1,3%

Prosess-optimalisering:

- 5 To demonstrasjons-batcher av valganciclovir-pulver for konstituering ble fremstilt. Den første demonstrasjons-batch (serie 1) ble fremstilt for å bedømme fremstillingsprosessen i 5 Kg skala. Denne batch ble manuelt fylt i flasker. Ingen betydelige hendelser ble observert under fremstilling av batchen. Den andre demonstrasjonsbatch (serie 2) ble fremstilt for å bedømme fremstillingsprosessen i 17,25
- 10 Kg skala. Fokus for den andre batch var å bedømme det mekaniske flaske-fyllingstrinn. Granulerings-, tørkings- og blandings-trinn for denne demonstrasjonsbatch ble med hell utført. Pulverfyllings-forsøk ved anvendelse av en auger-fyller var vellykket. Flaske-fyllvekt ble holdt på alle tider gjennom hele studien uten komplikasjoner.

- 15 Valganciclovir-pulver fremstillingsprosess-optimalisering (batch-størrelse 30 Kg) besto av tørrblanding, granuleringsløsning-tilsetning, våtgranulering, våtmaling, fluidisert skikt tørking, tørrmaling, blanding og flaske-fylling. Totalt 9 utviklings-batcher ble fremstilt i produksjonsskala for å optimalisere parametrene for hvert fremstillingstrinn for valganciclovir-pulver for konstituering.

- 20 Fremstillingsprosess:

Valganciclovir-hydroklorid, mannitol (Parteck M200), Povidon K30 og fumarsyre ble plassert i en høyskjær blander/granulator og tørrblandet. Etter tørrblanding ble granuleringsløsningen satt til høyskjær-granulatoren. Granuleringsløsningen besto av natriumbenzoat, natriumsakkarin og rensset vann og ble fremstilt før starten av

tørrblandings-trinnet. Det er kritisk å overføre all granuleringsløsning for å sikre 100% gjenvinning av natriumbenzoat i sluttproduktet. Fra granulatorene ble våtgranuleringen malt gjennom en Fitzmill for å forbedre materialestrøm og overført til en fluid sjikt tørker. En sammenligning ble utført mellom maling og ikke maling av våtgranuleringen.

- 5 Fra tørkeren ble den tørkede granulering malt gjennom en Fitzmill. Granuleringen ble deretter blandet med forhåndsblandet smaksmiddel. En sammenligning ble utført mellom forhåndsblending av smaksmidlet mot tilsetning av smaksmidlet direkte til blandingen. Pulverblanding ble deretter fylt på flaske og pakket. Materiale-tilsetninger og overføringer under fremstillingsprosessen ble utført via et vakuum
- 10 overføringssystem.

De følgende prosess-parametere ble overvåket og evaluert under utviklingsarbeidet.

- Tørrblanding-granulering (blanding partikkelstørrelse-fordeling);  
våt granulering [volum av vann i granuleringsløsning, løsnings-tilsetningshastighet (182-  
15 558 g/min)] til et granulerings-ende punkt (tid, Kw, visuell);

- (c) fluid sjikt tørking, [tørke-ende punkt (LOD)]  
tørr maling ved en hastighet på 1000-4500 rpm;  
endelig blanding [endelig blandingstid (tilsetning av smaksmiddel), 5-15 minutter,  
jevnheter av doseenheter, aktiv farmasøytisk bestanddel og konserveringsmiddel-forsøk,  
20 siktanalyse, bulk og tappet densitet];  
flaskefylling (auger-hastighet, 400-800 rpm);  
(g) strømningsbestemmelse; pulverstrømning ble bedømt ved evaluering av pakkings-egenskaper gjennom bulk-densitet-bestemmelse. Carr Indeks (CI) verdier ble anvendt for å bedømme strømning av tørrmalte, endelig blandede og flaske-fylte prøver og ble  
25 beregnet ved anvendelse av den følgende ligning;

$$CI = (\text{Tappet Densitet} - \text{Bulk Densitet} \times 100) / \text{Tappet Densitet}$$

CI-verdiene for tørrmalings-prøver var i området fra 12,66 til 39,19.

- Forskjellige partikkelstørrelse-fordelingsprofiler for tørrmaling ble observert i alle batcher. Disse resultater blir tilskrevet det faktum at granuleringsprosesser ble variert i  
30 hver batch (dvs. granulerings-løsningsvolum, tilsetningstid, leveringshastighet, matehastighet, utstrømningshastighet, etc.).

Observasjoner:

Partikkelstørrelse-fordelingsprofiler av den endelige blanding for batcher #303 og #493 var i god overensstemmelse med data fra sikt-analyse for den andre

demonstrasjons-batch. Det var litt mer fine partikler ( $<75\mu$ ) i batcher #303 og #493 sammenlignet med den andre demonstrasjonsbatch. Vann anvendt i granuleringsløsning var i området 2,7 til 3,45 Kg for begge batcher. Tilsetningstid for granuleringsløsningen var i området 4-5,5 minutter. Våtmasse-tid var 1,5 til 2 minutter. Tørke-endepunkt (LOD) av prøveport prøver var i området 1,8 til 2,13%.

CI-verdiene for endelige blandingsprøver var i området fra 17,44 til 33,80, hvilket indikerer at strømning var rimelig til meget dårlig. Batcher #283, #293 og #473, som inneholdt større mengder av  $250\mu$  størrelse partikler, viste bedre strømning enn batcher inneholdende større mengder av fine partikler.

10 Innen en batch var det ingen betydelig forskjell mellom strømmingen av begynnelse, midt eller slutt av flaskefyllingsprøver av batch #283 eller #293. Små forskjeller i flytegenskap ble observert mellom begge batcher. CI-verdier var i området fra 19,10 til 24,18, hvilket indikerer rimelig flytegenskap.

Analytiske forsøksresultater:

15 Alle batcher hadde akseptabelt innholdsjevnhet med %RSD (relativt standard avvik) verdier lavere enn de aksepterte kriterier på 5,0%.

Gjennomsnittlig analytisk forsøksverdi for natriumbenzoat i batch #293 var 85,5%, som var innenfor en akseptert kriterium-grense. Vannskylning av natriumbenzoat-beholderen ble ikke utført i denne batch, som kan ha resultert i et tap av natriumbenzoat. Derfor er et skylletrinn nødvendig for å sikre fullstendig overføring av natriumbenzoat.

25 Batcher #303 og #323 anvendte 1,7 Kg av vann for å fremstille granuleringsløsningen. Begge batcher produsert hadde lave nivåer av natriumbenzoat. Dette kan være resultat av en utilstrekkelig mengde av vann for å oppløse natriumbenzoatet. Derfor ville en større mengde av vann være nødvendig for å sikre at alt natriumbenzoat var i løsning.

30 Blandingstid-undersøkelsen for batch #333 indikerte at natriumbenzoat og valganciclovir viste god innholdsjevnhet på alle tidspunkter undersøkt (5, 7,5 og 10 minutter). Imidlertid indikerte blandetid-data for batch #493 at valganciclovir hadde bedre innholdsjevnhet ved 5 og 10 minutter mens natriumbenzoat hadde bedre innholdsjevnhet ved 7,5 og 10 minutter. Basert på disse data ble en blandetid på 10 minutter valgt for å sikre at god innholdsjevnhet ville oppnås for både valganciclovir og natriumbenzoat. Smaksmiddel-forhåndsblandingen i batch #283 resulterte ikke i betydelig forbedring i smaksmidlets innholdsjevnhet i produktet. Derfor ville

smaksmiddel forhåndsblendingstrinn ikke være omfattet i den endelige prosess. Flaskefylling ble oppnådd ved anvendelse av en All-Fill Servometer fyllingsmaskin.

Totalt var fysiske og analytiske data akseptable for alle batcher. Større vektfluktuering av den endelige pulverblanding ble observert i batch #323 når en augerhastighet på 600 rpm ble anvendt for å fylle flaskene. Derfor ble en augerhastighet på 450 rpm valgt for fyllingsprosessen.

Fremstillingsprosess anbefaling for registrerings-batcher:

For en tørrblende prosedyre ble mannitol (Parteck M200), povidon K30, fumarsyrepulver og valganciclovir-hydroklorid fylt i en PMA 65 granulator og tørrblandet i 7 minutter med en impellerhastighet på  $200 \pm 50$  rpm og chopperhastighet på  $1000 \pm 50$  rpm. For løsningsstilsetning og våtgranulering, er totalt 3,45 Kg av vann (granuleringsløsning og skylling) nødvendig for granuleringsprosessen. Granuleringsløsning skal settes til PMA 65 i  $4 \pm 0,5$  minutter med en impellerhastighet på  $200 \pm 50$  rpm og chopperhastighet på  $1000 \pm 50$  rpm. Den våte massen må blandes i ytterligere  $1 \pm 0,5$  minutter ved samme impeller- og chopperinnstillinger. Våtmaling er ikke nødvendig.

For tørking ble granuleringen fra PMA 65 deretter satt til en fluid sjikt tørker og tørket til en LOD på 1,3 til 3,0% med et mål på 2,25%. Målprodukttemperatur er  $50^{\circ}\text{C}$  (akseptabelt område  $48^{\circ}\text{C}$  til  $52^{\circ}\text{C}$ ). For maling ble de tørkede granuler malt gjennom Fitzmill ved en hastighet på  $2400 \pm 50$  rpm, ved anvendelse av en #0 plate med kniver forover. For blanding er smaksmiddel forhåndsblending ikke nødvendig. De malte granuler skal blandes med Tutti Frutti smaksmiddel i en 85 liter (3 cu ft) bæreblander i 10 minutter ved en innstilling på 10 rpm. En All-Fill pulverfyllingsmaskin ble anvendt for å fylle produktet i flasker med en augerhastighet på 450 rpm og driblehastighet på 100 rpm.

Totalt tre registreringsbatcher (batcher #024, #034 og #044) ble fremstilt i produksjonsskala (30 Kg) for å bedømme parametrene etablert for hvert fremstillingstrinn av valganciclovirpulver for konstituering. Bulk- og tappe-densiteter av de endelige blandinger for batcher #024, 034 densiteter for de endelige blandinger for batcher #024, 034 og 044 var lignende. Alle batcher viste rimelige til dårlige flytegenskaper for den endelige blanding (Carr indeks-verdier 21,79 til 31,46).

Analytiske forsøksresultater for valganciclovir og natriumbenzoat for batcher #024, #034 og #044 var innenfor akseptable kriterie-grenser. Blandingsjevnheter var i området fra 96,4% til 102,9% for valganciclovir og 96,4% til 100,0% for natriumbenzoat. %RSD var i området 0,3 til 1,2% for valganciclovir og natriumbenzoat. Alle analytiske



resultater indikerte akseptabelt innholdsjevnhet med %RSD verdier lavere enn validerings aksept-kriterier på 5,0%.

5 Tre registrerings-batcher av valganciclovir-pulver for konstituering ble med hell fremstilt ved anvendelse av prosess-parametere etablert fra utviklings-batcher. Alle tre batcher oppfylte akseptable kriterie-grenser. 5 Prosess- og analytiske data oppsamlet indikerte at fremstillingsprosessen er vel kontrollert og i stand til å gi konsistent produktkvalitet i henhold til aktuelle GMP-standarder.

Effektivitet av konserveringsmiddel:

10 Den konstituerte løsning inneholder natriumbenzoat i en konsentrasjon på 0,1%. Denne løsningen har tilfredsstillende baktericid og fungicid konserveringsmiddel-effektivitet i glassflasker, som sikrer at akseptabel antimikrobiell effektivitet vil være til stede gjennom hele anvendelsesperioden av produktet.

Komparativ biotilgjengelighet av den kliniske formulering mot markedsformulering:

15 Det primære mål for denne undersøkelsen var å bestemme bioekivalensen av ganciclovir fra valganciclovir tutti-frutti oral løsning (F01-02) og Valcyte, den 450 mg markedsførte tablettformulering av valganciclovir-hydroklorid, i en dose på 900 mg administrert i ikke-fastende tilstand. Det sekundære mål var å sammenligne systemisk eksponering av ganciclovir fra valganciclovir jordbærsmak-tilsatt oral løsning (J05) med valganciclovir tutti-frutti smakstilsatt oral løsning (F01-02) i en dose på 900 mg.

20 For både AUC 0-24 (område under kurven fra 0-24 timer) og Cmaks (maksimum topp-konsentrasjon), ligger 90% konfidensintervall (CI) for gjennomsnittsforskjell av tabletten i forhold til den tutti-frutti smakstilsatte orale løsning fullstendig innenfor den akseptable region på 80% til 125% ([96, 104] og [89, 101] for henholdsvis AUC 0-24 og Cmaks). Bioekivalens av tabletten og den tutti-frutti smakstilsatte orale løsning med 25 hensyn til ganciclovir plasmanivåer kan derfor konkluderes. Basert på de gjennomsnittlige ganciclovir AUC-verdier, gir tutti-frutti smakstilsatt oral løsning lignende eksponering kjent å være sikker og effektiv. Ganciclovir PK sammenligning av den tutti frutti smakstilsatte formulering vs. den jordbærsmakstilsatte formulering er meget lignende når det gjelder Cmaks og AUC hvilket resulterer i 90% CI for 30 gjennomsnittsforskjell på henholdsvis 96% til 109% og 94% til 101%.

Mens flere utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse er representert, er det klart at den basiske konstruksjon kan endres for å gi andre utførelsesformer som anvender oppfinnelsen uten å avvike fra idéen og omfanget av oppfinnelsen. Alle slike modifikasjoner og variasjoner skal være omfattet innenfor omfanget av oppfinnelsen som

17

definert i de følgende krav heller enn de spesifikke utførelsesformer som er presentert som eksempler.

5

10

15

### Patentkrav

1. Fast farmasøytisk doseform for oral administrering, etter konstituering i vann, karakterisert ved at den omfatter:
- (a) en terapeutisk effektiv mengde av valganciclovir-hydroklorid; og
- 5 (b) fumarsyre tilstede i en mengde tilstrekkelig til å stabilisere valganciclovir-hydrokloridet i en forutbestemt mengde vann.
2. Fast doseform ifølge krav 1, hvor valganciclovir-hydrokloridet er tilstede i en mengde fra 10% til 90%, etter vekt av det totale preparatet.
- 10 3. Fast doseform ifølge krav 1, hvor fumarsyre er tilstede i en mengde for å senke pH i den ferdige løsningen av valganciclovir-hydroklorid til en pH på ca. 3,8 eller under.
4. Fast doseringsform ifølge krav 1, videre omfattende en effektiv mengde av en ikke-hygrokopisk svellemiddel.
- 15 5. Fast doseform ifølge krav 4, hvor det ikke-hygrokopiske svellemiddel er valgt fra gruppen bestående av mannitol og laktose.
6. Fast doseform ifølge krav 4 eller 5, hvor det ikke-hygrokopiske svellemiddel er
- 20 mannitol.
7. Fast doseform ifølge krav 4 til 6, hvor de ikke-hygrokopiske svellemiddel er tilstede i en mengde på opp til ca. 90 vekt % av det totale preparatet.
- 25 8. Fast doseform ifølge krav 1 til 7, hvor doseformen har følgende sammensetning:

komponenter	Enhet Vekt mg / 120 mg
valganciclovir HCl	55.15 <sup>1</sup>
povidon K30	2.00
fumarsyre	2.00
natriumbenzoat	1.00
natrium-sakkarin	0.25

komponenter	Enhet Vekt mg / 120 mg
mannitol	57.80
Tutti-Frutti smaksmiddel	1.80
<sup>1</sup> Tilsvarende 50 mg valganciclovir (som fri base) på en tørr basis.	

9. Anvendelse av doseringsformene ifølge kravene 1 til 8 for fremstilling av et medikament for behandling av herpes simplexvirus- og cytomegalovirus-medierte sykdommer.