



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 538**

51 Int. Cl.:
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08835893 .2**

96 Fecha de presentación : **24.09.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2205279**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.07.2010**

54 Título: **Combinación farmacéutica de alisquireno y valsartán.**

30 Prioridad: **28.09.2007 US 975905 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
06.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
06.09.2011

73 Titular/es: **NOVARTIS AG.**
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH

72 Inventor/es: **Curdy, Catherine;**
Li, Shoufeng;
Becker, Dieter;
Schlütermann, Burkhard y
Gerber, Frédéric

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

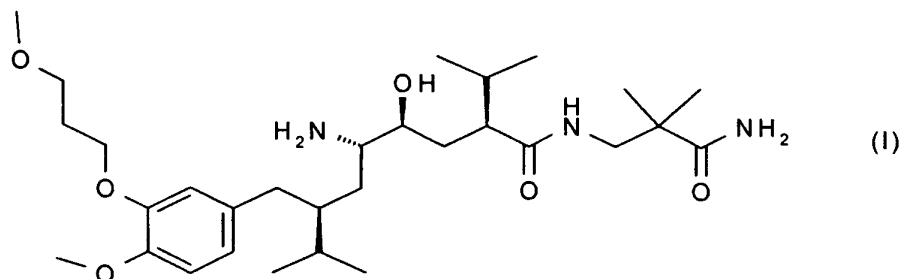
DESCRIPCIÓN

Combinación farmacéutica de alisquireno y valsartán

5 La presente invención se relaciona con combinaciones de dosis farmacéuticas orales fijas que comprenden un inhibidor de renina oralmente activo, Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un antagonista de angiotensina II, Valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como los ingredientes activos en un portador adecuado. En particular, la presente invención proporciona formulaciones galénicas que contienen la sal hemi-fumarato de Alisquireno en combinación con Valsartán. La presente invención también se relaciona con los procesos para su preparación y su uso como medicamentos.

15 La renina liberada desde los riñones escinde al angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido angiotensina I. Este a su vez es escindido por la enzima que convierte la angiotensina en los pulmones, riñones y otros órganos para formar el octapéptido angiotensina II. El octapéptido incrementa la presión arterial tanto directamente por medio de vasoconstricción arterial como indirectamente por medio de la liberación desde las glándulas adrenales de la hormona aldosterona que retiene a ión sodio, acompañado por un incremento en el volumen de fluido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina logran una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado de esto se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto antihipertensivo de los inhibidores de renina. Por lo tanto, los inhibidores de renina, o las sales de la misma, pueden ser empleados, por ejemplo, como antihipertensivo los o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

20 El inhibidor de renina, Alisquireno, en particular, un hemi-fumarato del mismo, se sabe que es efectivo el tratamiento o la reducción de la presión arterial independientemente de la edad, el sexo o la raza y es también bien tolerado. El Alisquireno en forma de base libre está representado por la fórmula siguiente



30 y definido químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Como se describió anteriormente, la más preferida es la sal hemi-fumarato de la misma que está específicamente divulgada en EP 678503 A, el Ejemplo 83.

35 El Valsartán es un bloqueador conocido del receptor de Angiotensina (ARB, antagonista de la angiotensina II) y la combinación con Alisquireno está escrita, por ejemplo, en WO 02/40007.

40 La Angiotensina II ES una hormona que hace que los vasos sanguíneos se constriñan. Esto, a su vez, puede resultar en presión arterial alta y en tensión en el corazón. Se sabe que la angiotensina II interactúa con receptores específicos sobre la superficie de células objetivo. Hasta el momento se han identificado dos subtipos de receptores para angiotensina II, a saber AT1 y AT2. En los últimos tiempos se han hecho grandes esfuerzos para identificar sustancias que se enlacen con el AT1. Hoy en día se sabe que los bloqueadores del receptor de angiotensina (los ARB, antagonistas de angiotensina II) evitan que la angiotensina II se enlace con sus receptores en las paredes de los vasos sanguíneos, resultando por lo tanto en una menor presión arterial. Debido a la inhibición del receptor AT1, se pueden utilizar por lo tanto tales antagonistas como antihipertensivos o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras indicaciones.

Se prefiere la administración de tales agentes farmacéuticos por vía oral a la administración parenteral ya que los propios pacientes los pueden tomar mientras que las formulaciones parenterales deben ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o por personal paramédico.

- 5 Sin embargo, el Alisquireno es un fármaco difícil de formular debido a sus propiedades fisicoquímicas y no es trivial hacer formulaciones orales en forma de tabletas de manera confiable y robusta. Por ejemplo, el Alisquireno tiene el hábito de cristalizar en forma de agujas, lo cual tiene una influencia negativa sobre las propiedades a granel del fármaco, por ejemplo, las propiedades del flujo y de densidad aparente. El comportamiento de compresión del fármaco es pobre, lo que conduce a uniones débiles entre las partículas y cambios de polimorfismo bajo presión. El
- 10 Alisquireno tiene un fuerte componente elástico que también conduce a un debilitamiento de las uniones entre las partículas. La calidad del fármaco es muy variable con efectos sobre la capacidad de procesamiento de una tableta, por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula, la densidad aparente, la fluidez, el comportamiento de humectación, el área superficial y la tendencia a adherirse. Además, el Alisquireno es altamente higroscópico. Después del contacto con el agua y de la remoción de la misma, cambia el polimorfismo del fármaco a un estado
- 15 amorfo, que muestra una estabilidad inferior comparada con el estado cristalino. Además, en el caso particular de una alta dosis de Alisquireno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (hasta 300 mg de la base libre por tableta) hace necesaria una alta carga de fármaco con el propósito de lograr un tamaño razonable de la tableta.

- 20 La combinación de estos obstáculos hace extremadamente difícil el proceso estándar de fabricación de una tableta. Una forma de dosificación oral sólida de Alisquireno es descrita WO 2005/089729.

Por otro lado, Valsartán tiene una solubilidad que depende del pH por lo cual va desde muy poco soluble en un ambiente ácido hasta soluble en un ambiente dentro del tracto gastrointestinal. Además, el desarrollo de una forma de dosificación oral conveniente para el paciente de Valsartán es un reto debido a su baja densidad aparente.

- 25 Además, en general el desarrollo de formulaciones de combinaciones de dosis orales fijas utilizando ciertos ingredientes activos es un desafío. Como se utiliza aquí, "combinación de dosis fija" se refiere a una combinación de dosis definidas de dos fármacos o ingredientes activos presentes en una unidad de dosificación única (por ejemplo una tableta o una cápsula) y administrada como tal; además, como se lo utiliza aquí, "combinación de dosis libre" se
- 30 refiere a una combinación de dos fármacos o ingredientes activos administrados simultáneamente pero como dos unidades de dosificación distintas. Cuando se formulan combinaciones de dosis orales fijas, es conveniente suministrar una forma de dosificación conveniente para el paciente que sea bioequivalente a la correspondiente combinación de dosis libre de los mismos ingredientes activos con el propósito de ahorrar tiempo y costos en el desarrollo de la combinación de dosis fijas. El desarrollo de combinaciones de dosis fijas que sean bioequivalentes a
- 35 la combinación de dosis libre es desafiante debido a los múltiples obstáculos que surgen de las propiedades farmacocinéticas y farmacéuticas de los fármacos que se pretenden combinar.

- 40 Las dificultades encontradas con el Alisquireno para preparar formulaciones orales en la forma de tabletas de manera confiable y robusta se cree que se potencian cuando se lo utiliza en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular Valsartán por las razones mencionadas anteriormente.

- 45 En el caso donde las dosis terapéuticas de Valsartán y Alisquireno son altas, cuando los dos fármacos se combinan es muy deseable que las cantidades de excipientes se mantengan en un mínimo para evitar formulaciones excesivamente grandes. A pesar de este hecho, la formulación aún debe cumplir con todos los requisitos anteriores.

- Por lo tanto, debe desarrollarse una formulación galénica robusta y adecuada que supere los problemas anteriores relacionados con las propiedades del Alisquireno en particular cuando se lo formula junto con Valsartán.

- 50 Sorprendentemente se ha encontrado que se requiere un cierto perfil de disolución de los dos ingredientes activos con el propósito de lograr una formulación galénica robusta de la combinación que sea lo más similar posible a la correspondiente combinación de dosis libre con relación al área bajo la curva (AUC) y preferiblemente también la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) con el fin de ser preferiblemente lo más bioequivalente a la combinación libre de los dos ingredientes activos. A partir de las propiedades de solubilidad y de absorción de los ingredientes

activos individuales, alguien capacitado en el arte no esperaría que el perfil de disolución sea crítico al acercarse o alcanzar la bioequivalencia.

5 En una modalidad, la presente invención está dirigida a una combinación farmacéutica de dosis oral fija que comprende

- a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60% o menos, tal como del 60% al 15%, después de 10 minutos y del 95% o menos, tal como del 95% al 40%, después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 25% o más, tal como del 30% o más, después de 30 minutos, y del 45% o más, tal como del 60% o más después de 60 minutos a pH 4,5.

15 Tal combinación farmacéutica de una dosis oral fija tiene un AUC y preferiblemente también un C_{máx} para los respectivos ingredientes activos que es tan similar como sea posible a la de una combinación de dosis libre de Alisquireno y Valsartán y tal combinación farmacéutica de dosis oral fija es más preferiblemente bioequivalente a aquella de una combinación libre. Fue sorprendente que los datos de la disolución anterior fueran tan cruciales ya que para Alisquireno y Valsartán no debe importar a qué velocidad se libera el ingrediente activo durante los
20 primeros 20 min y 60 min, respectivamente. Como un compuesto clase 3 del BCS (sistema de clasificación biofarmacéutico) (alta solubilidad, baja permeabilidad), la velocidad de liberación y posterior velocidad de disolución para Alisquireno a partir de la combinación de dosis fija no debe ser crucial mientras la velocidad de disolución sea similar o más rápida que para las actuales tabletas recubiertas con una película de Alisquireno. En realidad, uno de los parámetros farmacocinéticos, el área bajo la curva (AUC) se toma durante un período de 24 h de manera que la
25 velocidad de liberación y posterior velocidad de disolución durante la primera hora o menos no debería ser tan importante. Sin embargo, se encontró que si el perfil de disolución para al menos uno de los componentes, es decir Alisquireno o Valsartán, típicamente el perfil de disolución para Alisquireno, estuviera por fuera de los rangos mencionados anteriormente, no se encontraría similitud en el AUC y/o C_{máx} y por lo tanto no habría bioequivalencia para la combinación de la dosis fija en estudios farmacocinéticos en humanos. Por ejemplo en el caso del
30 Alisquireno, una disolución más rápida que la mencionada anteriormente conduce a una exposición sustancialmente menor de la combinación fija comparada con aquella de la combinación libre. Es sorprendente encontrar que existe una relación inversa para el Alisquireno entre la disolución y la absorción, por lo cual una forma de dosificación con una disolución más rápida del Alisquireno tiene una menor biodisponibilidad.

35 A lo largo de la presente solicitud, se definen los diferentes términos de la siguiente manera:

Perfil de liberación:

40 El término "liberación" como se lo utiliza aquí se refiere a un proceso por medio del cual la combinación farmacéutica de dosificación oral fija es puesta en contacto con un fluido y el fluido transporta el(los) fármaco(s) fuera de la forma de dosificación hacia el fluido que rodea la forma de dosificación. La combinación de la velocidad de suministro y de duración del suministro exhibida por una forma de dosificación dada en un paciente puede ser descrita como su perfil de liberación *in vivo*. Los perfiles de liberación de las formas de dosificación pueden exhibir diferentes velocidades y duraciones de liberación y pueden ser continuos. Los perfiles de liberación continua incluyen perfiles
45 de liberación en los cuales uno o más ingredientes activos son liberados en forma continua, ya sea a velocidad constante o variable.

50 Cuando se combinan dos o más componentes que tienen diferentes perfiles de liberación en una forma de dosificación, los perfiles de liberación individuales resultantes de los dos componentes pueden ser iguales o diferentes comparado con la forma de dosificación que tiene únicamente uno de los componentes. Por lo tanto, un componente puede afectar el perfil de liberación del otro componente lo que conduce a un perfil de liberación diferente para cada componente individual.

Una forma de dosificación de dos componentes puede exhibir perfiles de liberación de los dos componentes que sean idénticos o diferentes entre sí. Un perfil de liberación de una forma de dosificación de dos componentes donde cada componente tiene un perfil de liberación diferente puede ser descrito como "asincrónico". Tal perfil de liberación abarca tanto (1) liberaciones continuas diferentes donde el componente b) es preferiblemente liberado a una velocidad menor que la del componente a), como (2) un perfil donde uno de los componentes a) y b), preferiblemente el componente b), es liberado en forma continua y el otro de los componentes a) y b), preferiblemente el componente a), es modificado para ser liberado en forma continua con un retardo de tiempo. También es posible una combinación de dos perfiles de liberación para un fármaco, por ejemplo 50% del fármaco en forma continua y 50% del mismo fármaco en forma continua con un retardo de tiempo.

Liberación inmediata:

Para los propósitos de la presente invención, una formulación de liberación inmediata es una formulación que muestra una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s), que no es deliberadamente modificada por medio de un diseño especial de formulación o método de fabricación.

Liberación modificada:

Para los propósitos de la presente solicitud, una formulación de liberación modificada es una formulación que muestra una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s), que es deliberadamente modificada por medio de un diseño especial de formulación o método de fabricación. Esta liberación modificada puede ser típicamente obtenida retrasando el tiempo de liberación de uno o de ambos componentes, preferiblemente del componente a). Típicamente para los propósitos de la presente invención, una liberación modificada se refiere a una liberación que dura más de 5 h, tal como una liberación que dura más de 3 h o incluso más corta. Liberación modificada como se la utiliza aquí significa que abarca tanto una liberación continua diferente en tiempo de los dos componentes como una liberación demorada donde uno de los componentes, preferiblemente el componente a), es liberado únicamente después de un lapso de tiempo. Tal forma de liberación modificada puede ser producida por medio de la aplicación de recubrimientos que modifican la liberación, por ejemplo un recubrimiento de difusión, al(los) fármaco(s) o a un núcleo que contiene al(los) fármaco(s), o por medio de la creación de una matriz que modifica la liberación que se incrusta en el(los) fármaco(s).

El término "retardo de tiempo" como se lo utiliza aquí se refiere al período de tiempo entre la administración de una forma de dosificación que contiene la composición de la invención y la liberación del ingrediente activo a partir de un componente particular del mismo.

El término "lapso de tiempo" como se lo utiliza aquí se refiere al tiempo entre la liberación del ingrediente activo a partir de un componente de la forma de dosificación y la liberación del ingrediente activo a partir de otro componente de la forma de dosificación.

Desintegración:

El término "desintegración" como se lo utiliza aquí se refiere a un proceso donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija, típicamente por medio de un fluido, se deshace en partículas separadas y se dispersa. La desintegración se logra cuando la forma de dosificación oral sólida está en un estado en el cual cualquier residuo de la forma de dosificación oral sólida, excepto fragmentos de recubrimiento o cubierta de la cápsula, si están presentes, que permanezca sobre la pantalla del dispositivo de ensayo es una masa blanda que no tiene un núcleo firme palpable de acuerdo con USP <701>. El fluido para determinar la propiedad de desintegración es agua, tal como agua de grifo o agua desionizada. El tiempo de desintegración se mide por medio de métodos estándar conocidos por la persona capacitada en el arte; ver el procedimiento armonizado expuesto en las farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

Erosión:

El término "erosión" como se lo utiliza aquí se refiere a un proceso por medio del cual la combinación farmacéutica de dosis oral fija puede ser desgastada, disminuida o disuelta cuando se la coloca en un ambiente externo (por ejemplo medio de disolución, fluidos corporales, etc.). En contraste con la desintegración, la combinación farmacéutica de dosis oral fija no se dispersa deshaciéndose, en vez de eso se hace más pequeña con el tiempo a medida que avanza el proceso de erosión.

Velocidad de disolución:

El término "disolución" como se lo utiliza aquí se refiere a un proceso por medio del cual una sustancia sólida, aquí los ingredientes activos, se dispersa en forma molecular en un medio. La velocidad de disolución de los ingredientes activos de la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la invención se define por medio de la cantidad de fármaco que se disuelve por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de la interfaz líquido/sólido, temperatura y composición del solvente.

La velocidad de disolución se mide por medio de métodos estándar conocidos por la persona capacitada en el arte; ver el procedimiento armonizado expuesto en las farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los propósitos de esta invención, el ensayo que sirve para medir la disolución de los ingredientes activos individuales se lleva a cabo de acuerdo con la farmacopea USP <711> a pH 4,5 utilizando un elemento de agitación de pala a 75 rpm (rotaciones por minuto). El medio de disolución es preferiblemente un amortiguador, típicamente en un amortiguador de fosfato, especialmente uno como el descrito en el ejemplo "Ensayo de Disolución". La molaridad del amortiguador es preferiblemente 0,1 M.

Separados físicamente:

El término "separados físicamente" como se define aquí se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija que contiene ambos componentes a) y b) formulados para minimizar el contacto físico de tal manera que el perfil de disolución sea lo más similar posible al de la combinación de dosis libre de a) y b) con relación al área bajo la curva (AUC) y preferiblemente también la concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$) con el fin de aproximarse o alcanzar la bioequivalencia. En una modalidad, "separados físicamente" se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija que contiene ambos componentes a) y b) formulados de tal manera que no se mezclen entre sí en el mismo portador sino que están separados. Esta separación ayuda a minimizar las interacciones entre los dos componentes especialmente después de la liberación de los mismos. Típicamente la separación física significa que los dos componentes a) y b) están presentes en diferentes compartimientos, tales como capas, o están presentes como entidades diferentes, tales como partículas o gránulos, de la formulación. No es necesario que los dos componentes a) y b) estén separados adicionalmente por medio de capas o recubrimientos adicionales aún que esto puede ser apropiado dependiendo del caso. Esta separación física de los dos componentes a) y b) es una forma de dosificación que puede ser lograda por diferentes medios conocidos en el arte.

En una modalidad, esto se logra formulando los respectivos componentes a) y b) en capas separadas, recubrimientos o revestimientos, preferiblemente capas o recubrimientos para tener, por ejemplo, una formulación en una bicapa o en múltiples capas, una tableta recubierta en seco (núcleo en un recubrimiento), un sistema de suministro moldeado, o una tableta recubierta con aerosol, preferiblemente para obtener una formulación bicapa o una formulación recubierta en seco. Ejemplos específicos de tales técnicas de formulación son descritas aquí más adelante.

En otra modalidad, esto se logra por medio del uso de sistemas de partículas (partículas múltiples) que contienen partículas de diferentes poblaciones del componente a) y del componente b), respectivamente, para obtener, por ejemplo cápsulas, sobres, bolsitas rellenas con partículas múltiples, tabletas obtenidas por medio de la compresión del partículas múltiples, tales como gránulos o perlas, que pueden ser posteriormente colocadas en cápsulas. Otra forma de separación física es una cápsula rellena con 1) partículas múltiples de uno de los componentes y 2) una tableta, diferentes tabletas o minitabledas obtenidas a partir de la compresión del partículas múltiples, tal como gránulos o perlas, del otro componente.

También se puede considerar cualquier combinación de los dos enfoques anteriores tales como partículas múltiples como tales como píldoras, o minitabledas que cuentan con una capa, recubrimiento o revestimiento donde la capa, el recubrimiento o el revestimiento contienen uno de los componentes a) y b) y las partículas múltiples o minitabledas contienen a los otros componentes a) y b).

5 El término "en partículas" como se lo utiliza aquí se refiere a un estado de la materia que se caracteriza por la presencia de partículas discretas, píldoras, perlas o gránulos independientemente de su tamaño, forma o morfología. Cuando está presente una pluralidad de partículas, éstas se denominan partículas múltiples. Típicamente, las partículas tienen un tamaño promedio menor a 3 mm, preferiblemente entre 1 μ m y 3 mm. Por "tamaño promedio de
10 partícula" se entiende que al menos 50% de las partículas tienen un tamaño de partícula aproximadamente menor al valor dado, en peso. El tamaño de partícula puede ser determinado con base en el tamaño promedio de partícula ponderado como el medido por medio de técnicas de medición convencionales de tamaño de partícula conocidas por aquellos capacitados en el arte. Tales técnicas incluyen, por ejemplo, fraccionamiento de flujo de campo por sedimentación, espectroscopía de correlación fotónica, dispersión de luz, y centrifugación por disco. Si se utiliza una
15 mezcla de partículas múltiples del componente a) y del componente b), las partículas múltiples del componente a) y del componente b) pueden estar en la misma forma (por ejemplo gránulos) y/o tamaño o el sistema de partículas múltiples para uno de los componentes puede estar en una forma (por ejemplo partículas) y tamaño y el sistema de partículas múltiples para el otro componente puede estar en una forma (por ejemplo gránulos) y/o tamaño diferentes.

20 El término "tabletas pequeñas" dentro del alcance de esta solicitud denota tabletas con un tamaño total de 3 a 5 mm.

El término "minitabledas" dentro del alcance de esta solicitud denota tabletas pequeñas con un peso total de aproximadamente 2 a 30 mg, un ejemplo aproximadamente de 4 a 9 mg, por ejemplo aproximadamente 7 mg, en su forma no recubierta. Las minitabledas son una forma específica de partículas múltiples como se define aquí. Pueden
25 ser preparadas como se describe aquí, incluida la preparación de otras partículas múltiples más pequeñas, tal como gránulos o perlas. Las minitabledas pueden tener cualquier forma conocida por la persona capacitada para las tabletas, por ejemplo redonda, por ejemplo con un diámetro de 1,25 a 3 mm; cilíndrica por ejemplo que tenga una superficie convexa superior y una superficie convexa inferior y por ejemplo con un diámetro cilíndrico y una altura independientes entre sí que sean de 1 a 3 mm; o minitabledas biconvexas por ejemplo cuya altura y diámetro serán
30 aproximadamente iguales y se han de 1,25 a 3 mm. Preferiblemente, las partículas múltiples tienen un recubrimiento de liberación modificado. Específicamente, si se utiliza una mezcla de partículas múltiples del componente a) y del componente b), las respectivas partículas múltiples contienen diferentes recubrimientos de liberación modificados con el propósito de proveer diferentes perfiles de liberación modificados especialmente para el componente a).

35 Bioequivalencia:

El término "bioequivalencia" como se lo utiliza aquí está relacionado con biodisponibilidad de la siguiente manera. El término "biodisponibilidad", como se utiliza aquí, se define como una medida de la tasa y cantidad de ingrediente activo que alcanza la circulación sistémica no modificada después de la administración de la forma de dosificación. La biodisponibilidad de la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención se compara con
40 aquella de las correspondientes combinaciones de dosis libre. Las formulaciones de prueba (combinación de dosis fija) y de referencia (combinación de dosis libre) se administran en forma oral a los individuos, y se recolectan con el tiempo muestras de plasma. Se analizan las muestras de plasma con respecto a la concentración de Valsartán y de Alisqureno. Se calculan la concentración máxima en plasma ($C_{\text{máx}}$) y el área bajo la curva de concentración en plasma vs. tiempo (AUC). $AUC_{0-t_{\text{final}}}$ transformada por log (AUC desde un tiempo cero hasta el tiempo de muestreo de la concentración final medible), $AUC_{0-\infty}$ (AUC desde un tiempo cero hasta el infinito), $C_{\text{máx}}$ de alisqureno y valsartán se analizan separadamente utilizando un modelo lineal de efectos mixtos, con efectos fijos de secuencia, tratamiento y período, y efectos aleatorios del sujeto. Se utilizan una estimación puntual (relación de la media geométrica de $C_{\text{máx}}$ o AUC para la formulación de prueba versus la de referencia) y los correspondientes intervalos
45 de confianza del 90% para evaluar la bioequivalencia. Para que los productos de referencia y de prueba sean bioequivalentes, los intervalos de confianza del 90% tanto para los estimados puntuales de AUC como de $C_{\text{máx}}$ deben caer dentro de 0,8 - 1,25. La obtención de la bioequivalencia entre los productos de prueba y de referencia es un desafío, particularmente para combinaciones de ingredientes activos, y el resultado no puede ser predicho a priori.

Cada vez que se hace referencia a un AUC que sea similar a la de un ingrediente activo en la combinación libre, quiere decir que el AUC en la de dosis oral fija de la presente invención tiene preferiblemente un intervalo de confianza del 90% que debería caer dentro de 0,8 - 1,25 para los ingredientes activos.

- 5 Cada vez que se hace referencia a un $C_{\max}$ que sea similar a la del ingrediente activo en la combinación libre, significa que el $C_{\max}$ en la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene preferiblemente un intervalo de confianza del 90% que debería caer dentro de 0,8 - 1,25 para los ingredientes activos.
 - 10 En una modalidad preferida, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene un perfil de liberación para uno o ambos ingredientes activos, en particular para Alisquireno, de tal manera que la(s) estimación(es) puntual(es) del AUC y de $C_{\max}$ están en el rango de 0,8 a 1,3, más preferiblemente de 0,8 a 1,25, lo más preferible de 0,85 a 1,2.
 - 15 En otra modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene un perfil de liberación para uno o ambos ingredientes activos, en particular para Alisquireno, de tal manera que el(los) intervalo(s) de confianza del 90% para las AUC (s) y $C_{\max}$ son, de 0,7 a 1,43, más preferiblemente de 0,7 a 1,30, aún más preferiblemente de 0,75 a 1,25, lo más preferible de 0,8 a 1,25.
 - 20 En otra modalidad, la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención tiene un perfil de liberación para uno o ambos ingredientes activos, en particular para Alisquireno, de tal manera que el(los) intervalo(s) de confianza del 90% para la(s) AUC (s) y $C_{\max}$ son, de 0,7 a 1,43, más preferiblemente de 0,7 a 1,30, aún más preferiblemente de 0,75 a 1,25, lo más preferible de 0,8 a 1,25.
 - 25 Se prefiere que al menos la(s) AUC(s) en, más preferiblemente tanto la(s) AUC(s) como el(los) $C_{\max}$ (s) estén dentro de los rangos anteriormente mencionados.
- En virtud de esto la combinación farmacéutica de dosis oral fija de la presente invención se aproximará o preferiblemente alcanzará bioequivalencia.
- 30 En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el rango de 10 a 45, por ejemplo de 25 a 35%, en peso con base en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija.
 - 35 En otra modalidad preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad de 12 a 45 por ejemplo de 12 a 40, en una modalidad de 12 a 35, por ejemplo 12 a 25% en peso con base en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija.
- Se prefiere que el componente (a) esté presente en una cantidad en el rango de 37,5 mg a 300 mg de la base libre por unidad de combinación farmacéutica de dosis oral fija.
- 40 En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad en el rango de 75 a 300 mg, por ejemplo de 75 a 150 mg, de la base libre por unidad de la combinación farmacéutica de dosis oral fija, en particular 75,150 ó 300 mg, por ejemplo 150 ó 300 mg.
 - 45 En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad de 8 a 45%, por ejemplo de 10 a 35%, en particular de 12 a 32%, en peso con base en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija.
 - 50 En una modalidad preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad de 20 a 40, por ejemplo de 20 a 30%, en peso con base en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija.

Se prefiere que el componente (b) esté presente en una cantidad en el rango de 10 a 640 mg, por ejemplo de 20 a 320 mg, más preferiblemente de 40 mg a 320 mg, por ejemplo de 180 a 320 mg, por forma de dosificación unitaria, en particular 80,160 ó 320 mg, por ejemplo 160 ó 320 mg.

- 5 La proporción en peso del componente (a) con respecto al componente (b) está preferiblemente el rango de 1:0,001 a 1:5, más preferiblemente de 1:0,5 a 1:4 ó 1:0,03 a 1:0,07. Lo más preferible, la proporción en peso es de 1:1,0 a 1,1; 1:2,1 a 2,2; ó 1:0,005 a 0,006 con base en los ácidos libres de (a) y (b). Lo más preferible, los componentes (a) y (b), se utilizan en cantidades de 75/80 mg, 75/160 mg, 150/80 mg, 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg o 150/320 mg, lo más preferible de 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg o 150/320 mg de (a)/(b), con base en la base libre de (a) y el ácido libre de (b). En una modalidad se prefiere utilizar una alta carga de fármaco utilizando 300 mg de (a) y/o 320 mg de (b), lo más preferible 300/320 mg de (a) y (b).

- 10 Cuando se utiliza un asalto tal como el hemifumarato para el componente (a), las proporciones se adaptarán en consecuencia. Para las siguientes proporciones, los números se refieren al componente (a), refiriéndose por lo tanto a la base libre o a la sal, en particular al hemifumarato.

- 15 Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a la cantidad del ingrediente activo o al agente que detiene o reduce el progreso de la condición que está siendo tratada o que de otra manera cura completa o parcialmente o actúa en forma paliativa sobre la condición. Los términos "fármacos", "sustancias activas", "ingredientes activos", "agentes activos" etc., como se los utiliza aquí se refieren a los componentes a) y b) a menos que se especifique otra cosa. Cada uno de los componentes a) o b) puede ser denominado como un "fármaco", "sustancia activa", "ingrediente activo", "agente activo", etc.

- 20 En lo anterior y en lo que viene a continuación el término "Alisquireno", si no está definido específicamente, debe entenderse tanto como la base libre como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un hemifumarato, sulfato de hidrógeno, orotato o nitrato, más preferiblemente un hemifumarato del mismo.

- 25 Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser preparados, por ejemplo, en una forma ya conocida, especialmente como se describe en EP 678503 A, por ejemplo en el Ejemplo 83.

- 30 En adelante, el término "Valsartán", si no está definido específicamente, debe entenderse tanto como el ácido libre como una sal del mismo, especialmente en una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como se describe más adelante.

- 35 Valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, pueden ser preparados, por ejemplo, en una forma ya conocida. Las formas preferidas de las sales incluyen sales de adición ácida. Los compuestos que tienen al menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH o 5-tetrazolilo) pueden formar también sales con bases. Las sales adecuadas con bases son, por ejemplo, sales metálicas, por ejemplo sales de metal alcalino o de metal alcalinotérreo, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, o sales con amoníaco o una amina orgánica, por ejemplo morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono, di o trialkilamina inferior, por ejemplo, etil, tert-butil, dietil, diisopropil, trietil, tributil o dimetil propilamina, o una mono, di o trihidroxi alquilamina inferior, por ejemplo, mono, di o trietanolamina. Se pueden formar adicionalmente las correspondientes sales internas. También están incluidas las sales que no son adecuadas para usos farmacéuticos pero que pueden ser empleadas, por ejemplo, para el

- 40 aislamiento o la purificación de compuestos I libres o sus sales farmacéuticamente aceptables. Incluso las sales más preferidas son, por ejemplo, seleccionadas de la sal monosódica en forma amorfa; de la sal disódica de Valsartán en forma amorfa o cristalina, especialmente en forma de hidrato, de la misma. De la sal monopotásica de Valsartán en forma amorfa; de la sal dipotásica de Valsartán en forma amorfa o cristalina, especialmente en forma de hidrato, de la misma.
- 45 La sal de calcio de Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente el tetrahidrato de la misma; la sal de magnesio de Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente el hexahidrato de la misma; la sal mixta de calcio/magnesio de Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; la sal de bis-dietilamonio de Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; la sal de bis-dipropilamonio de Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato; la sal de bis-dibutilamonio de

Valsartán en forma cristalina, especialmente en forma de hidrato, principalmente el hemihidrato de la misma; la sal de mono-L-arginina de Valsartán en forma amorfa; la sal de bis-L-arginina de Valsartán en forma amorfa; la sal de mono-L-lisina de Valsartán en forma amorfa; la sal de bis-L-lisina de Valsartán en forma amorfa.

5 Más preferiblemente, se utiliza el Valsartán en forma de ácido libre.

La combinación farmacéutica de la dosis oral fija de acuerdo con la presente invención debe ser seleccionada apropiadamente para mostrar el perfil de disolución deseado. Típicamente, la combinación farmacéutica de la dosis oral fija es una forma de dosificación sólida.

10 La combinación farmacéutica de la dosis oral fija de la presente invención exhibe preferiblemente perfiles de liberación de ambos componentes a) y b), más preferiblemente del componente a) que se consideran como perfiles de liberación modificados. La combinación farmacéutica de la dosis oral fija de la presente invención exhibe preferiblemente un perfil de liberación del componente b) que se considera como un perfil de liberación inmediata.

15 En una modalidad preferida de la presente invención, los perfiles de liberación de los dos componentes de la combinación farmacéutica de la dosis oral fija son asincrónicos. En una modalidad, ambos componentes son liberados continuamente con un perfil de liberación asincrónico, por lo cual se modifica uno de los componentes, preferiblemente del componente a), para ser liberado a una tasa continua más lenta. En otra modalidad, uno de los componentes, preferiblemente el componente a), es liberado con un retardo de tiempo a fin de dar lugar a un desfase de tiempo del componente a) comprado con el componente b).

20 Preferiblemente, la combinación farmacéutica de la dosis oral fija de la presente invención se diseña de tal manera que los componentes a) y b) estén físicamente separados. Las tecnologías típicas y los principios de formulación para las combinaciones farmacéuticas de la dosis oral fija, capaces de armonizar el perfil de disolución requerido de acuerdo con la presente invención incluyen sistemas de partículas múltiples.

Por lo tanto, la presente invención está relacionada en particular con una combinación farmacéutica de la dosis oral fija en la forma de sistemas de partículas múltiples, por medio del uso de partículas múltiples como se define aquí. Tales sistemas de partículas múltiples típicamente comprenden una mezcla de partículas múltiples, que contienen 30 partículas de poblaciones diferentes del componente a) y del componente b) respectivamente, que proveen diferentes perfiles de liberación para cada una de las partículas que contienen fármaco, por ejemplo, que contienen un recubrimiento modificado de liberación para las partículas que contienen al componente a).

35 Las unidades de partículas múltiples que sustentan la liberación del componente a pueden consistir de sistemas de matriz no recubierta, núcleos recubiertos o sistemas de matriz recubierta. La matriz, el recubrimiento o el sistema de matriz recubierta pueden proveer una liberación continua o discontinua del medicamento.

40 Cuando la combinación de la invención está en la forma de una tableta o de una cápsula, es preferiblemente una tableta o una cápsula que sea capaz de desintegrarse o de disolverse para liberar, partículas múltiples, que contienen partículas de poblaciones diferentes del componente a) y del componente b), por ejemplo partículas múltiples recubiertas de liberación modificada. La tableta o la cápsula pueden desintegrarse o disolverse en la boca, el estómago o el intestino delgado. La tableta o la cápsula pueden liberar las partículas múltiples con propiedades de liberación modificada. Preferiblemente la composición de la invención está en la forma de partículas múltiples 45 recubiertas de liberación modificada para el componente a).

50 Cuando la combinación de la invención está en la forma de minitables, preferiblemente se encuentran dentro de cápsulas o empaques tubulares de aluminio, que pueden proporcionar una gran variedad de las dosis administradas con la misma formulación. Las minitables también se encuentran preferiblemente dentro de cápsulas o bien empaques tubulares o bolsitas.

Más preferiblemente, la combinación de la presente invención está en la forma de una tableta compuesta de partículas de poblaciones diferentes del componente a) y del componente b) respectivamente.

La composición con liberación modificada de acuerdo con la invención puede estar convenientemente recubierta con un componente que ofrece una liberación sostenida, continua, gradual o prolongada del componente a) y/o del componente b) en el organismo, preferiblemente en el intestino, por ejemplo un recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo un recubrimiento de difusión.

5 Los ejemplos de tales componentes de recubrimiento de liberación modificada son por ejemplo derivados de celulosa; por ejemplo etilcelulosa, por ejemplo Aquacoat® ECD, que puede obtenerse con FMC; Sureleasa que puede obtenerse con Colorcon, grados de Etilcelulosa N, que pueden obtenerse con Dow, copolímeros de acrílico, preferiblemente copolímeros acrílicos y metacrílicos que contienen grupos amonio cuaternario, por ejemplo grupos tri(alquil C₁₋₄)-amonio metilmetacrilato, por ejemplo grupos trimetilamonio metilmetacrilato, por ejemplo el éster del ácido acrílico/metacrílico con diferentes proporciones de grupos de amonio cuaternario 20:1 RL/ 40:1 RS, por ejemplo tales polímeros comercialmente disponibles con Röhm Pharma bajo las marcas, Eudragit RL^R, Eudragit RS^R o Eudragit NE^R o copolímeros; y/o mezclas de los mismos. Se prefiere particularmente una proporción de aproximadamente 75:25, preferiblemente 90:10, preferiblemente 95:5 en peso de Eudragit RS^R:Eudragit RL^R.

15 Los componentes del recubrimiento de liberación modificada pueden estar en dispersión acuosa, por ejemplo como una dispersión acuosa al 30%, o solución orgánica, por ejemplo una solución orgánica al 12,5%. Por ejemplo los componentes del recubrimiento de liberación modificada son una mezcla de Eudragit RL^R y Eudragit RS^R en una dispersión acuosa al 30% o solución orgánica al 12,5%.

20 La cantidad de componentes del recubrimiento de liberación modificada puede ser aproximadamente del 30 hasta aproximadamente el 100% en peso, más preferiblemente aproximadamente del 50 hasta aproximadamente el 100% en peso, con base en el peso total del recubrimiento.

25 El polímero formador de película, por ejemplo de recubrimiento por difusión, preferiblemente contiene de 5 a 95% en peso, más preferiblemente de 40 - 90%, incluso más preferiblemente de 50 - 85% en peso, del peso total de la composición de recubrimiento de la película.

30 La persona capacitada en el arte ajustaría la naturaleza y cantidad del polímero de recubrimiento de liberación modificada para ajustar según sea necesario el perfil de disolución de los componentes a) y/o b), contenido en la composición de la invención.

35 El recubrimiento de liberación modificada puede incluir además uno o más componentes o excipientes adicionales, por ejemplo formadores de poros, un plastificante, un agente antiadherente, un agente humectante, por ejemplo como se divulga aquí más adelante.

40 Los formadores de poros adecuados pueden ser formadores de poros independientes del pH, tales como HPMC, HPC o formadores de poros que son dependientes el pH. Los formadores de poros adecuados que dependen del pH pueden ser formadores de poros entéricos, por ejemplo polímeros de recubrimiento entéricos. Estos polímeros entéricos pueden ser utilizados también como un agente formador de película y están incluidos en la sección anterior sobre los agentes formadores de película.

45 Como se define aquí, un formador de poros entérico es un formador de poros que permite la liberación del fármaco en un ambiente con pH > 5, por ejemplo en fluido intestinal, y suprime la liberación del fármaco en un ambiente ácido, por ejemplo, en el estómago. Un ejemplo de formadores de poros entéricos de acuerdo con la presente invención son ftalato de HPMC (HPMC-P), por ejemplo HP50, HP55, por ejemplo de ShinEtsu; acetato-succinato de HPMC (HPMC-AS), por ejemplo Acoat LF o Acoat MF, por ejemplo de ShinEtsu; copolímero de ácido Metil acrílico - ácido etil acrílico, por ejemplo copolímero de ácido Metacrílico, por ejemplo Eudragit L, S, L100-55 y/o L30D de Röhm Pharma, Acryl-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP de BASF; Celulosaacetatoftalato, por ejemplo Aquacoat CPD de FMC Biopolymer, o Polymer de Eastman Kodak; y Polivinilacetatoftalato, por ejemplo Sureteric, Colorcon, o cualquier mezcla de los mismos. Preferiblemente HPMC-P y HPMC-AS pueden combinarse con etilcelulosa o copolímeros acrílico y metacrílico que contienen grupos amonio cuaternarios, por ejemplo grupos metilmetacrilato de tri(alquil C₁₋₄)-amonio, por ejemplo Eudragit RS en soluciones de recubrimiento orgánico, HPMC-AS disperso en agua pueden combinarse también con dispersión acuosa de etilcelulosa por ejemplo Aquacoat ECD, FMC.

- Los ftalatos de hidroxipropil metilcelulosa, tienen típicamente un peso molecular de 20.000 a 100.000 Daltons por ejemplo de 80.000 a 130.000 Daltons, por ejemplo un contenido de hidroxipropilo de 5 a 10%, un contenido de metoxi de 18 a 24% y un contenido de ftalilo de 21 a 35%. Los ejemplos de ftalatos de hidroxipropil metilcelulosa son los productos comercializados que tienen un contenido de hidroxipropilo de 6 - 10%, un contenido de metoxi de 20 - 24%, un contenido de ftalilo de 21 - 27%, un peso molecular de aproximadamente 84.000 Daltons conocido bajo la marca HP50 y que puede ser obtenido con Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón, y que tiene un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxi, y un contenido de ftalilo del 5 - 9%, 18 - 22% y 27 - 35% respectivamente, y un peso molecular de 78.000 Daltons, conocido bajo la marca HP55 y que puede ser obtenido del mismo proveedor.
- Los ejemplos de acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa que pueden ser utilizados son los conocidos bajo la marca Aqoat LF o Aqoat MF y se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón.
- La composición de la invención puede incluir además un formador de poros independiente del pH, por ejemplo que produce poros solubles en agua, por ejemplo polietilén glicol, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, un derivado de celulosa, por ejemplo hidroxietil celulosa, Hidroxipropil metilcelulosa (HPMC), Hidroxipropilcelulosa (HPC), u otros derivados de celulosa, por ejemplo que son solubles en medio ácido, por ejemplo como una sal de amonio, ésteres de acrilato o de metacrilato, por ejemplo Eudragit E o Eudragit EPO; ácido poliacrílico; que se hinchan en agua, por ejemplo Eudragit RS, RL, NE 30D, que son solubles en medio alcalino, es decir polímero de recubrimiento entérico, por ejemplo Eudragit L, S, L100-55 o cualquier mezcla de los mismos. HPMC puede actuar también como un agente espesante debido a la viscosidad de la solución acuosa del mismo. De acuerdo con la invención los formadores de poro pueden ser agentes hidrofílicos, por ejemplo plastificantes solubles en agua, por ejemplo PEG, triacetina, trietilcitrate, o dióxido de silicio hidrofílico, por ejemplo Aerosil 200 o Syloid 244 FP.
- El recubrimiento de liberación modificada de la composición de la invención puede incluir de 0 a 70% en peso, más preferiblemente de 5 a 50% en peso, lo más preferible de 5 a 25% en peso del formador de poro, con base en el peso total del recubrimiento de liberación modificada.
- Los plastificantes adecuados de acuerdo con la invención incluyen por ejemplo, triacetina, trietil citrato, tributil citrato, dibutil sebacato, dietil sebacato, polietilén glicol 400, 3000, 4000 ó 6000, acetil trietilcitrate, acetil tributilcitrate y dietil ftalato, o mezclas de los mismos. Un plastificante generalmente hincha al polímero de recubrimiento de tal manera que se disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero, su flexibilidad y aumento de la dureza y su permeabilidad alterada. Cuando el plastificante es hidrofílico, tal como polietilén glicol, generalmente se incrementa la permeabilidad al agua del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrófobo, tal como dietil ftalato o dibutil sebacato, generalmente disminuye la permeabilidad al agua del recubrimiento.
- El plastificante está presente preferiblemente en una cantidad de 0 a 50% en peso, preferiblemente de 2 a 35%, más preferiblemente de 5 - 25% con base en el peso total del recubrimiento.
- Los ejemplos de agentes antiadherentes son dióxido de silicona, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético tal como Syloid 244 FP, talco, Aerosil 200 o monoestearato de glicerina. Preferiblemente el agente antiadherente es Aerosil 200 y Syloid 244 FP. Cuando el agente antiadherentes es hidrofílico, por ejemplo Aerosil 200 o Syloid 244 FP, la permeabilidad al agua/hinchamiento (y por lo tanto también la liberación del fármaco) del recubrimiento generalmente se incrementa. Cuando el agente antiadherente es hidrófobo, tal como talco o glicerolmonoestearato, la permeabilidad al agua del recubrimiento generalmente disminuye. Los agentes antiadherentes están opcionalmente incluidos en la formulación de recubrimiento para evitar la adherencia de los núcleos de fármaco y garantizar una alta separación de ellos.
- Preferiblemente el agente antiadherente está presente en una cantidad de 0 a 50% en peso, más preferiblemente de 5 a 25% en peso, con base en el peso total del recubrimiento.
- Los agentes de humectación adecuados incluyen por ejemplo laurilsulfato de sodio, cetomacrogol, una cera, monoestearato de glicerol, un éster de sorbitán y un poloxámero. Los agentes de humectación están opcionalmente

incluidos en la formulación de recubrimiento debido a su propiedad para reducir tensiones interfaciales y mejorar el contacto de soluciones en aerosol o suspensiones con superficies tratadas.

Preferiblemente el agente de humectación está presente en una cantidad de 0 a 20% en peso, más preferiblemente de 1 a 5% en peso, con base en el peso seco del recubrimiento.

La composición de la invención puede tener adicionalmente recubierta entérica. Por recubrimiento o cubierta entérica se entiende un recubrimiento farmacéuticamente aceptable que evita la liberación del agente activo en el estómago y permite la liberación en la parte alta del tracto intestinal. El recubrimiento entérico puede ser añadido como un abrigo sobre el recubrimiento de liberación modificado.

El recubrimiento entérico preferido para la composición de la invención comprende un agente de formación de película seleccionado por ejemplo a partir de ftalato de acetato de celulosa; trimelitato de acetato de celulosa; copolímeros de ácido metacrílico, por ejemplo copolímeros derivados del ácido metilacrílico y ésteres de los mismos, que contienen al menos 40% de ácido metilacrílico; ftalato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa o Polivinilacetatoftalato.

Los ftalatos de acetato de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo del 17 - 26% y un contenido de ftalato del 30 - 40% con una viscosidad de aproximadamente 45 - 90 cP. Un ejemplo de un ftalato apropiado de acetato de celulosa es el producto comercializado CAP (Eastman Kodak, Rochester N.Y., EUA o Aquacoat CPD de FMC Biopolymer).

Los trimelitatos de acetato de celulosa típicos tienen un contenido de acetilo del 17 - 26%, un contenido de trimelitilo del 25 - 35% con una viscosidad de aproximadamente 15 - 20 cS. Un ejemplo de un trimelitato apropiado de acetato de celulosa es el producto comercializado CAT (Eastman Kodak Company, EUA).

Los copolímeros de ácido metacrílico incluyen preferiblemente copolímeros derivados de ácido metacrílico y ésteres de los mismos, que contienen al menos 40% de ácido metacrílico, más preferiblemente aquellos de peso molecular por encima de 100.000 Daltons, por ejemplo con base en metilmetacrilato y metil o etil metacrilato en una proporción de aproximadamente 1:1. Los productos típicos incluyen Eudragit L, por ejemplo L 100-55, L30 D comercializados por Röhm GmbH, Darmstadt, Alemania o Acryl-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP de BASF.

Los ftalatos de HPMC y succinato de acetato de HPMC son como se define aquí más arriba. Los ejemplos de ftalatos de HPMC son HP50 o HP55. Se pueden utilizar ejemplos adecuados de succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa como los conocidos bajo la marca Aqoat LF o Aqoat MF (ambos de Shin-Etsu).

El recubrimiento entérico puede incluir además componentes adicionales tales como plastificantes, por ejemplo triacetina, trietilcitrato, dietil sebacato, polietilén glicol 3000, 4000 ó 6000, acetil trietilcitrato, acetil tributilcitrato, o dietil ftalato, y/o agentes antiadherentes, por ejemplo dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético tal como Syloid 244 FP, talco, o monoestearato de glicerina. El recubrimiento puede incluir además, especialmente en dispersiones acuosas, uno o más agentes espesantes para evitar la sedimentación de excipientes suspendidos, por ejemplo HPMC de 3 cps o HPMC de 6 cps.

Preferiblemente el recubrimiento entérico puede incluir además un agente formador de película, por ejemplo ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, copolímero de ácido metacrílico, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa o succinato de acetato de hidroxipropil metilcelulosa, ftalato de acetato de polivinilo. La cantidad del agente formador de película puede ser de 50 a 95% en peso, con base en el peso total del recubrimiento entérico, más preferiblemente de 60 a 80% en peso. El agente plastificante y/o el antiadherente, si están presentes en el recubrimiento entérico, pueden ser por ejemplo como se divulgó anteriormente para el recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo en la cantidad indicada más arriba para el recubrimiento de liberación modificada.

De acuerdo con la invención, el fármaco está presente preferiblemente en la composición de la invención en una cantidad de 1 a 99% en peso, con base en el peso total del núcleo (es decir excluyendo el recubrimiento). En particular cuando la composición de la invención está en la forma de, tabletas pequeñas, minitabledas, píldoras,

perlas o gránulos, el fármaco está presente preferiblemente en una cantidad de 1 a 95% en peso, más preferiblemente 20 a 90%, lo más preferible de 30 a 80% en peso, con base en el peso total del núcleo (es decir excluyendo el recubrimiento). Cuando la composición de la invención está en la forma de partículas, o de micropartículas el fármaco está presente preferiblemente en una cantidad de 1 a 95% en peso, más preferiblemente de 50 - 95%, lo más preferible de 70 - 90 % en peso, con base en el peso total del núcleo (es decir excluyendo el recubrimiento).

La composición de la invención puede contener uno o más excipientes o diluyentes, por ejemplo como se divulga aquí más adelante.

Un grupo preferido de partículas múltiples del componente a) y/o del componente b) de acuerdo con la invención son aquellas que tienen un tamaño promedio efectivo de partícula aproximadamente de menos de 1000 μm , preferiblemente aproximadamente entre 10 y 800 μm , más preferiblemente entre 30 y 500 μm . Las micropartículas de fármaco están preferiblemente combinadas con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una matriz de excipiente del fármaco, por ejemplo con etilcelulosa o un copolímero de ácido metacrílico y un estabilizador, por ejemplo sílice coloidal, para formar el núcleo de micropartículas de fármaco, por ejemplo mediante técnicas de secado por aspersión, secado en lecho fluido o precipitación. Se pueden preparar también partículas cristalinas, por ejemplo en un rango de tamaño entre 1 y 200 micras (μm), por medio de homogenización a alta presión de una suspensión de cristales de fármaco cristalino no molido en cualquier fluido en el cual el fármaco sea escasamente soluble, tal como solventes orgánicos, por ejemplo ciclohexano.

Estas suspensiones de micropartículas de fármaco pueden ser directamente recubiertas con la ayuda de un polímero, o embebidas en una matriz de polímero, por ejemplo por medio de la adición del polímero y disolviéndolo en la suspensión homogenizada que es posteriormente secada por aspersión o dispuesta en capas por aspersión. Preferiblemente los polímeros utilizados son Etilcelulosa o copolímeros acrílicos y metacrílicos que contienen grupos de amonio cuaternario.

Las técnicas de precipitación pueden incluir también las técnicas de coacervación, por ejemplo para separar una fase líquida de un material de recubrimiento de una solución polimérica y el envolvimiento de esa fase como una capa uniforme alrededor de las partículas del núcleo suspendidas. Las micropartículas resultantes pueden ser recolectadas por filtración o centrifugación, lavadas con un solvente apropiado, y posteriormente secadas por medio de técnicas estándar tales como secado por aspersión o secado en lecho fluidizado.

Estas partículas de fármaco pueden ser luego recubiertas adicionalmente con ingredientes de recubrimiento de liberación modificada como se divulga aquí, y opcionalmente un estabilizador, por ejemplo sílice coloidal. El recubrimiento de liberación modificada puede ser preparado por ejemplo por medio de técnicas de recubrimiento en lecho fluidizado y/o de granulación o precipitación. La tecnología apropiada de recubrimiento puede ser seleccionada por una persona capacitada en el arte.

Las partículas de fármaco recubiertas resultantes pueden ser combinadas opcionalmente con un diluyente, por ejemplo como se divulga aquí más adelante, por ejemplo lactosa, manitol o sacarosa, un lubricante, por ejemplo como se divulga aquí más adelante, por ejemplo estearato de magnesio y dispensadas en una cápsula o una bolsita o comprimidas en tabletas.

En otra modalidad el componente a) y/o el componente b) pueden ser combinados opcionalmente con un aglutinante u opcionalmente con diluyente y un aglutinante, por ejemplo como se divulga aquí más adelante, y formado en gránulos, por ejemplo utilizando una técnica tal como granulación de bajo corte o de alto corte o granulación de lecho fluido para formar el núcleo granulado de fármaco. Los gránulos obtenidos pueden ser recubiertos luego con ingredientes de recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo como se divulga aquí, y por ejemplo dispensados en una cápsula o una bolsita. El núcleo granulado de fármaco tiene típicamente un ancho medio de diámetro de 0,05 a 2 mm o preferiblemente de 0,1 a 2 mm, o más preferiblemente de 0,15 a 1,5 mm. La cantidad de fármaco presente en el núcleo puede ser de 1 a 95% o preferiblemente de 20 a 90%, o más preferiblemente de 50 a 90% en peso, con base en el peso total del núcleo granulado de fármaco (es decir excluyendo el recubrimiento).

También se pueden utilizar partículas de fármaco donde el fármaco está en la forma de cristales, partículas amorfas o una mezcla de los mismos para recubrirlas posteriormente.

En otra modalidad el componente a) y/o el componente b) pueden combinarse opcionalmente con uno o más auxiliares de extrusión farmacéuticamente aceptables, por ejemplo celulosa microcristalina, un almidón pregelificado de amilosa, etc., aglutinante(s), por ejemplo como se divulga aquí, o diluyentes, por ejemplo como se divulga aquí, y se les da forma de píldoras, por ejemplo utilizando una técnica tal como extrusión-esferonización, peletización directa/granulación de corte alto o bajo, granulación de lecho fluido o secado por aspersión /ocultamiento fundido para formar el núcleo de la píldora de fármaco. Las píldoras obtenidas pueden ser recubiertas con ingredientes de recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo como se divulga aquí y se dispensa en una cápsula o una bolsita. El núcleo de la píldora de fármaco tiene típicamente un ancho de diámetro de 0,2 a 2 mm, preferiblemente de 0,5 a 1,4 mm. La cantidad de fármaco presente en el núcleo puede ser de 1 a 95% o preferiblemente de 20 a 90%, o más preferiblemente de 50 a 90% en peso, con base en el peso total del núcleo granulado de fármaco (es decir excluyendo el recubrimiento).

En otra modalidad, el fármaco opcionalmente en combinación con un aglutinante farmacéuticamente aceptable, puede ser dispuesto en capas sobre la superficie de una semilla farmacéuticamente aceptable, típicamente una partícula (por ejemplo una esfera) de sacarosa, lactosa, manitol, almidón, celulosa microcristalina o cualquier combinación de los mismos, para formar el núcleo de la perla de fármaco. Tal formación de capas puede ser una formación de capas en solución o una formación de capas en polvo. Tal semilla farmacéuticamente aceptable es preferiblemente una esfera de azúcar/almidón sin par de 18 - 20 mallas, 25 - 30 mallas o 35 - 40 mallas, lo más preferible un esfera de azúcar/almidón sin par de 25 - 30 mallas o Cellets, es decir perlas de celulosa microcristalina por ejemplo de Pharmatrans Sanaq AG, en el rango de tamaño de 100 - 1000 µm, más preferiblemente de 100 - 200 y 200 - 355 µm. Las perlas obtenidas pueden ser recubiertas con ingredientes para recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo como se divulga aquí, y dispensadas en una cápsula o una bolsita o procesadas adicionalmente por medio de la disposición en capas de otro fármaco. El núcleo de fármaco de la perla tiene típicamente un ancho con un diámetro de 0,2 a 2 mm, preferiblemente de 0,5 a 1,4 mm. La cantidad de fármaco presente en el núcleo puede ser de 1 a 95% o preferiblemente de 20 a 90%, o más preferiblemente de 50 a 90% en peso, con base en el peso total del núcleo de fármaco de la perla (es decir excluyendo el recubrimiento).

En una modalidad adicional, la partícula recubierta de fármaco o los gránulo recubiertos o los núcleos de las perlas recubiertas de fármaco pueden opcionalmente ser combinados con ingredientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo un diluyente, aglutinante, lubricante, por ejemplo como se divulga aquí, bien conocidos por la persona capacitada para formar tabletas y o tabletas pequeñas que se desintegran en el estómago y liberan las partículas recubiertas de fármaco, o perlas recubiertas o gránulos recubiertos.

El componente a) y /o el componente b) pueden ser granulados antes de la preparación de minitabledas o tabletas pequeñas.

Las tabletas contienen el fármaco, es decir al componente a) y/o al componente b), un aglutinante y un relleno. Este granulado puede ser comprimido en tabletas / minitabledas opcionalmente con relleno, aglutinante, desintegrante y lubricante adicional.

Los ejemplos de relleno, aglutinante, desintegrante y lubricante son como se describe a continuación.

Los rellenos adecuados incluyen, sin limitación, celulosa microcristalina (por ejemplo, Avicel PH 101, PH 102, PH 105), manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcares, fosfato ácido de calcio, hidroxipropil celulosa con baja sustitución (L-HPC), hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, y combinaciones de los mismos, preferiblemente, celulosa microcristalina, por ejemplo Avicel PH102, o productos similares disponibles bajo las marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL.

Los aglutinantes adecuados incluyen, sin limitación, polivinilpirrolidona (PVP), tales como por ejemplo, PVP K 30 o PVP90, polietilén glicoles (PEG), por ejemplo, PEG 4000, hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, ambos

preferiblemente de baja viscosidad, por ejemplo con grados de viscosidad de 3 ó 6 cps, almidón pregelatinizado y combinaciones de los mismos.

5 Los lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, cutina, PEG 4000-8000, talco y combinaciones de los mismos, preferiblemente estearato de magnesio.

10 Los desintegrantes adecuados incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), PVP entrecruzada (por ejemplo CROSPVIDONA, POLYPLASDONA o KOLLIDON XL), ácido alginico, alginato de sodio y goma guar, lo más preferible PVP entrecruzada (CROSPVIDONA), CMC entrecruzada (Ac-Di-Sol), carboximetilalmidón-Na (PIRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante más preferido es PVP entrecruzada (PVPPXL).

15 Los deslizantes adecuados incluyen, sin limitación, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón, talco y combinaciones de los mismos.

La composición de la invención preferiblemente contiene al relleno en una cantidad de 0 a 50% en peso, con base en el peso total de la composición de la tableta no recubierta, más preferiblemente de 3 a 30% en peso, lo más preferible de 5 a 15% en peso.

20 Preferiblemente la composición de la invención contiene al aglutinante en una cantidad de 0 a 30% en peso, con base en el peso total de la composición no recubierta, más preferiblemente de 1 a 20% en peso, lo más preferible de 3 a 15% en peso.

25 La composición de la invención preferiblemente contiene al desintegrante en una cantidad hasta del 20% en peso, con base en el peso total de la composición no recubierta, más preferiblemente del 5 al 15%.

30 La composición de la invención preferiblemente contiene al deslizante en una cantidad hasta del 5% en peso, con base en el peso total de la composición no recubierta, más preferiblemente del 0,1 al 2%, lo más preferible del 0,2 al 0,5%.

La composición de la invención preferiblemente contiene al lubricante en una cantidad hasta del 5% en peso, con base en el peso total de la composición no recubierta, más preferiblemente del 0,5 al 2%.

35 Los procedimientos que pueden ser utilizados para preparar y/o para recubrir las composiciones de la invención pueden ser convencionales o conocidos en el arte o basados por ejemplo en procedimientos tales como aquellos descritos en L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, Pharmazeutische Technologie, Thieme, 1991, Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) y Remington's Pharmaceutical Sciences, 13th Ed., (Mack Publ., Co., 1970) o ediciones posteriores. Las minitables por ejemplo pueden ser fabricadas en una máquina tableteadora rotatoria estándar.

40 Las formulaciones resultantes de acuerdo con la presente invención presentan las siguientes ventajas:

- Se logran formulaciones que se aproximan o alcanzan bioequivalencia en contraste con tabletas monolíticas;
- Es posible la formulación de combinaciones farmacéuticas de dosis orales fijas con suficiente dureza, resistencia a
- 45 la friabilidad, tiempo de desintegración etc.;
- Se reduce al mínimo la tendencia a la adherencia y un flujo pobre del fármaco;
- Se logra un proceso robusto de fabricación;
- Se logra el escalamiento de la formulación y del proceso resultando en un desempeño reproducible; y
- Se consigue suficiente estabilidad para lograr una vida útil razonable.

50 La invención también se relaciona con un proceso para la preparación de combinaciones farmacéuticas de dosis orales fijas como se describe aquí más arriba. Tal combinación farmacéutica de dosis oral fija puede ser producida por medio de la elaboración de los componentes como se definió aquí anteriormente en las cantidades apropiadas, para formar combinaciones farmacéuticas unitarias de dosis orales fijas.

Las combinaciones farmacéuticas de dosis orales fijas de la presente invención son útiles para disminuir la presión arterial, ya sea sistólica o diastólica o ambas. Las condiciones para las cuales la presente invención es útil incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea de tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, arterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva (tal como la enfermedad de Alzheimer) y accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención se relaciona igualmente con un método para tratar la hipertensión (ya sea de tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, arterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica que comprende la administración a un animal, incluido un paciente humano, que requiera de tal tratamiento de una combinación farmacéutica terapéuticamente efectiva de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención.

La presente invención se relaciona igualmente con el uso de una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión (ya sea de tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, arterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva por ejemplo la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención se relaciona igualmente con una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión (ya sea de tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, arterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, por ejemplo, la enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica, que comprende una combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la presente invención.

Por último, la dosis exacta del agente activo y la formulación particular que debe ser administrada dependen de una cantidad de factores, por ejemplo, la condición que va a ser tratada, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad requerida del agente activo y la velocidad de liberación del mismo se pueden determinar con base en técnicas conocidas *in vitro* o *in vivo*, determinando cuánto tiempo permanece en el plasma sanguíneo una concentración particular de agente activo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

La descripción anterior divulga completamente la invención incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las modalidades divulgadas específicamente aquí se encuentran dentro del alcance de las reivindicaciones siguientes. Sin una elaboración adicional, se considera que una persona capacitada en el arte puede, utilizando la descripción anterior, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los Ejemplos en este documento deben considerarse como meramente ilustrativas y de ninguna manera como una limitación de alcance de la presente invención.

Ejemplos:

Ejemplo 1: Producto farmacéutico

Tabla 1. Composición de una combinación de dosis fija de Alisquireno y Valsartán como una tableta recubierta de una película de 300/320 mg

Ingrediente	Cantidad mg	Función	Referencia a normas
Píldoras de Alisquireno			
Hemifumarato de Alisquireno	331,5*	Ingrediente farmacéuticamente activo	Novartis
Celulosa, microcristalina/	19,6	Portador	Celulosa microcristalina Ph. Eur. / NF
Etilcelulosa	42,4	Agente formador de película	Ph. Eur. / NF
Etanol anhidro / alcohol deshidratado**	---	solvente	Ph. Eur. / USP
Hidroxipropilcelulosa	8,3	Formador de poro	Ph. Eur. / NF
Peso de píldoras de Alisquireno	402		
Píldoras de Valsartán			
Valsartán	320,0	Ingrediente farmacéuticamente activo	Novartis
Celulosa, microcristalina / celulosa microcristalina	32,0	Aglutinante	Ph. Eur. / NF
Crospovidona	48,0	Desintegrante	Ph. Eur. / NF
Agua, purificada / Agua purificada**	---	Fluido de granulación	Ph. Eur. / USP
Peso de píldoras de Valsartán	400		
Núcleo de la tableta			
Píldoras de Alisquireno***	402		
Píldoras de Valsartán***	400		
Celulosa, microcristalina	85	Diluyente	Ph. Eur. / NF
celulosa microcristalina***			
Crospovidona	100,0	Desintegrante	Ph. Eur. / NF
Sílice, coloidal anhidra / Dióxido de silicio coloidal	3,0	Deslizante	Ph. Eur. / NF
Estearato de magnesio	10,0	Lubricante	Ph. Eur. / NF
Peso del núcleo de la tableta	1000,0		
Recubrimiento			
Premezcla básica de recubrimiento - Blanca*****	36,80	Película polimérica de recubrimiento	Monografía de Novartis
Premezcla básica de recubrimiento - Roja*****	0,09	Película polimérica de recubrimiento	Monografía de Novartis
Premezcla básica de recubrimiento - Negra*****	0,11	Película polimérica de recubrimiento	Monografía de Novartis
Agua, purificada / Agua purificada**	---	Solvente	Ph. Eur. / USP
Peso total de la tableta recubierta de película	1037,0		
* Corresponda a 300 mg de base ** Removida durante el proceso *** La cantidad real añadida está basada en el ensayo para el valor contenido de ingrediente farmacéutico activo de las píldoras para garantizar que esté presente la cantidad correcta de fármaco (expuesta en la etiqueta) en la tableta. Las cantidades presentadas asumen que el contenido para el análisis es del 100% **** La celulosa, microcristalina compensa la cantidad variable de píldoras para mantener la cantidad total de las mimas y de celulosa, microcristalina en 887,00 mg ***** la premezcla del recubrimiento es un material comercialmente disponible (Opadry, Colorcon Ltd., RU) que contiene uno o más óxidos de hierro y/o de dióxido de titanio como el(los) agente(s) colorante(s). Los componentes individuales cumplen con las normas de la farmacopea y/o internacionales que sean aplicables.			

El proceso de fabricación puede ser dividido en dos partes. La primera parte es la producción de 2 intermediarios farmacéuticos, píldoras recubiertas con Alisquireno y la creación de píldoras de Valsartán. La segunda etapa es la mezcla de 2 intermediarios con otros excipientes de Tableteo, comprimiendo núcleos de tabletas y posteriormente el recubrimiento con película de estos núcleos.

5

Tabla 2: Fórmula de fabricación para un sub-lote de aproximadamente 1300 g de píldoras de Alisquireno de una sola capa

Ingrediente	Cantidad por lote (g)
Núcleo	
Celulosa, microcristalina	300,0
Recubrimiento**	
Hemifumarato de Alisquireno	997,5*
Etilcelulosa	52,5
Etanol anhidro	4.200,0***
*Factor de salinidad de 1,105. Peso teórico del fármaco con base en la sustancia seca (100%) y valor del ensayo del 100%	
**Incluyendo un exceso del (5)% para compensar las pérdidas durante el proceso de recubrimiento	
***Removido durante el proceso	

10 Tabla 3: Fórmula de fabricación para un sub-lote de aproximadamente 1300 g de píldoras de Alisquireno de doble capa

Ingrediente	Cantidad por lote (g)
Núcleo	
Píldoras de Alisquireno de una sola capa	300,0
Recubrimiento*	
Hemifumarato de Alisquireno	997,5
Etilcelulosa	52,5
Etanol anhidro	4.200,0**
*Incluyendo un exceso del (5)% para compensar las pérdidas durante el proceso de recubrimiento	
**Removido durante el proceso	

15 Tabla 4: Fórmula de fabricación para un sub-lote de aproximadamente 1144,5 g de píldoras de Alisquireno

Ingrediente	Cantidad por lote (g)
Núcleo	
Píldoras de Alisquireno de doble capa	1050,0
Recubrimiento*	
Etilcelulosa	74,4
Hidroxipropil celulosa	24,8
Etanol anhidro	1885,3**
*Incluyendo un exceso del (5)% para compensar las pérdidas durante el proceso de recubrimiento	
**Removido durante el proceso	

Tabla 5: Fórmula de fabricación para un sub-lote de aproximadamente 2500 g de píldoras Valsartán

Ingrediente	Cantidad por lote (g)
Granulado	
Valsartán	2000,0
Crospovidona	300,0
Celulosa, microcristalina	200,0
Agua, purificada	2000,0***
Total, granulado	2500,0
Esferonización	
Agua, purificada	2000,0***
Peso total del lote	2500,0
*Preparado en exceso, la cantidad real está documentada	
**Removido durante el proceso	

Proceso de fabricación

5

Píldoras de Alisquireno

1. Cargar un recubrimiento adecuado en lecho fluido con celulosa, Cellets microcristalinas.

10

2. Preparar el fluido de recubrimiento cargando un recipiente con etanol anhidro. Mientras se agita hasta disolución añadir posteriormente etilcelulosa y luego hemifumarato de Alisquireno.

15

3. Recubrir por aspersión los Cellets precalentados con una solución de recubrimiento preparada en la etapa 2, seguido por una etapa de secado. Estos Cellets recubiertos se tamizan y secan nuevamente (píldoras de Alisquireno de una sola capa).

4. Preparar el fluido de recubrimiento cargando un recipiente con etanol anhidro. Mientras se agita hasta disolución añadir posteriormente etilcelulosa y luego hemifumarato de Alisquireno.

20

5. Cargar un recubrimiento adecuado en lecho fluido con píldoras de Alisquireno de una sola capa (etapa 3).

6. Recubrir por aspersión las píldoras de Alisquireno de una sola capa precalentadas con una solución de recubrimiento preparada en la etapa 4, seguido por una etapa de secado. Estas píldoras recubiertas se tamizan y secan nuevamente (píldoras de Alisquireno de doble capa).

25

Se pueden repetir las etapas 4 a 6, 3 a 4 veces.

7. Preparar el fluido de recubrimiento cargando un recipiente con etanol anhidro. Mientras se agita hasta disolución añadir posteriormente etilcelulosa y luego hidroxipropilcelulosa.

30

8. Cargar un recubrimiento adecuado en lecho fluido con píldoras de Alisquireno de doble capa (etapa 6).

9. Recubrir por aspersión las píldoras de Alisquireno de doble capa precalentadas con una solución de recubrimiento preparada en la etapa 7, seguido por una etapa de secado. Estas píldoras recubiertas se tamizan y secan nuevamente.

35

Se pueden repetir las etapas 7 a 9 para recubrir cada lote de la etapa previa de recubrimiento.

10. Mezclar los sub-lotes utilizando un mezclador adecuado.

40

Píldoras de Valsartán

1. Cargar un granulador adecuado con celulosa, microcristalina, Crospovidona y Valsartán y mezclar.

2. Granular la mezcla de la etapa 1 mientras se rocía agua.

5 3. Se transfiere el granulado de la etapa 2 dentro de un recubridor adecuado de lecho fluido y se granula hasta que se alcanza el tamaño adecuado de partícula.

4. Se secan las píldoras de la etapa 3 y posteriormente se tamiza.

10 Se puede repetir las etapas 1 a 4.

5. Se mezclan los sub-lotes utilizando un mezclador adecuado.

Compresión y recubrimiento

15 1. Cargar suficiente cantidad (con base en el análisis del contenido de ingrediente activo) de píldoras de Alisquireno y píldoras de Valsartán en un mezclador adecuado.

20 2. Añadir celulosa microcristalina pre-tamizada, Crospovidona y silicona, coloidal anhidra.

3. Mezclar los ingredientes de la etapa 1 y 2.

4. Añadir estearato de magnesio pre-tamizado y continuar la mezcla.

25 5. Comprimir la mezcla final utilizando una prensa adecuada para tabletas para obtener los núcleos de las tabletas.

6. Preparar la suspensión acuosa de recubrimiento por medio de la adición de las pre-mezclas de recubrimiento comercialmente disponibles al agua agitada, y recubrir con una película las tabletas utilizando un recubridor adecuado de película.

30 Las píldoras de Alisquireno y las píldoras de Valsartán son compuestos farmacéuticos intermedios y se controlan monitoreando la configuración del equipo y en controles de proceso. El resultado de la determinación analítica del contenido de fármaco en los respectivos compuestos intermedios se usa para calcular la cantidad correcta del compuesto intermedio que va a ser añadido a la matriz de la tableta para garantizar el contenido correcto de
35 ingrediente activo en la tableta final recubierta con la película.

Los siguientes resultados describen la calidad del producto:

Tabla 6: Resultados analíticos del Ejemplo 1

40

Compuestos intermedios		
Contenido de Alisquireno en las píldoras	408,5	mg
Contenido de Valsartán en las píldoras	399,6	mg
Dureza del núcleo de la tableta	139 - 156	N
Peso promedio del núcleo de la tableta	993 - 1006	mg
Friabilidad del núcleo de la tableta	> 0,4	%
Tiempo de desintegración del núcleo de la tableta	< 20	Min
Amplitud del ancho* del núcleo de la tableta	18,8 * 9,5	mm
Espesor del núcleo de la tableta	Aprox. 7,6	Mm
Forma del núcleo de la tableta	Alargada	--
Tableta recubierta con película		
Contenido de Alisquireno	102,4	%
Contenido de Valsartán	98,0	%

(continuación)

Compuestos intermedios		
Suma de los productos de degradación de Alisquireno y Valsartán	0,2	%
Uniformidad del contenido de Alisquireno	99,6 ± 4,6	%
Uniformidad del contenido de Valsartán	97,4 ± 1,8	%
Disolución de Alisquireno a pH 4,5 después de 10 min	35	%
Disolución de Alisquireno a pH 4,5 después de 20 min	60	%
Disolución de Valsartán a pH 4,5 después de 30 min	55	%
Disolución de Valsartán a pH 4,5 después de 60 min	69	%
La disolución a pH 4,5 se lleva a cabo como se describe en el ejemplo 2		

El análisis de estabilidad de esta formulación reveló que este producto es estable a 30°C/humedad relativa del 65% al menos durante 6 meses. Si se analiza durante un período de tiempo superior a 6 meses muy probablemente podría esperarse una vida útil superior a 6 meses.

Ejemplo 2: Ensayo de disolución

Las propiedades de disolución de las formulaciones de acuerdo con la presente invención fueron confirmadas de la siguiente manera.

Para el método de la paleta a pH 4.5:

El montaje consiste de lo siguiente: un recipiente recubierto de vidrio o de otro material transparente inerte; un motor, y una paleta formada a partir de un aspa y un eje como el elemento de agitación. Se sumerge parcialmente el recipiente en un baño adecuado de agua de cualquier tamaño conveniente o se lo coloca en una chaqueta de calentamiento. El baño de agua o la chaqueta de calentamiento permiten mantener la temperatura dentro del recipiente a $37 \pm 0,5^\circ$ durante el análisis y mantener el fluido del baño en movimiento suave constante. Ninguna parte del montaje, incluido el ambiente en el cual se coloca el montaje, contribuye con un movimiento, agitación o vibración significativo más allá del debido al elemento de agitación de rotación suave. El aparato que permite la observación del espécimen y del elemento de agitación durante el ensayo tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interior es de 98 mm a 106 mm. Sus costados tienen un reborde en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la evaporación.

Se posiciona el eje de tal manera que su eje no sea superior a 2 mm en cualquier punto del eje vertical del recipiente y gira suavemente sin un bamboleo significativo. La línea central vertical del aspa pasa a través del eje de manera que el fondo del aspa quede al ras con el fondo del eje. El diseño de la pala es como se muestra en USP <711>, Fig. 2. La distancia de 25 ± 2 mm entre el aspa y la parte inferior interna del recipiente se mantiene durante el análisis. El aspa rígida metálica o adecuadamente inerte y el eje son una sola pieza. Se puede utilizar un diseño apropiado desechable de dos partes con tal que el montaje permanezca firmemente acoplado durante el análisis. La pala del aspa y el eje pueden estar recubiertos con un recubrimiento inerte adecuado. Se permite que la unidad de dosificación se sumerja hasta el fondo del recipiente antes de iniciar el giro del aspa. Se puede unir una pieza pequeña suelta de material no reactivo tal como una pocas vueltas de material de alambre a las unidades de dosificación que de otra forma flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos validados como plomada.

Se coloca 1 L del Medio de Disolución* en el recipiente del aparato, se monta el aparato, se equilibra el Medio de Disolución a $37 \pm 0,5^\circ$, y se retira el termómetro. Se coloca 1 forma de dosificación (por ejemplo una tableta o cápsula) sobre el aparato, teniendo cuidado de eliminar las burbujas de aire de la superficie de la unidad para la formación de las dosis, e inmediatamente se opera el aparato a una velocidad de 75 ± 3 rpm o 100 ± 3 rpm dependiendo del pH. Dentro del intervalo de tiempo especificado (por ejemplo 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min.), o en cada uno de los tiempos establecidos, se retira un espécimen (≥ 1 ml) de una zona intermedia entre la superficie del Medio de Disolución y la parte superior del aspa en rotación, a no menos de 1 cm de la pared del recipiente. [NOTA - las alícuotas retiradas para análisis son reemplazadas con volúmenes iguales de Medios de Disolución frascos a 37° o, donde pueda demostrarse que el reemplazo del medio no es necesario, se corrige el cambio de volumen en el cálculo. Se mantiene cubierto el recipiente durante todo el análisis, y se verifica la temperatura de la

mezcla bajo análisis en momentos adecuados]. Se filtra el espécimen a través de un filtro adecuado, por ejemplo un filtro de 0,45 µm de PVDF (Millipore) y se descartan los primeros mililitros (2 a 3 ml) del filtrado. Se lleva a cabo el análisis por medio de HPLC o detección de UV. Se repite al análisis al menos 6 veces, con unidades adicionales de formas de dosificación.

* Medio de disolución para pH 4,5: 1 L de una solución acuosa amortiguada, ajustada a pH 4,5 ± 0,05 (solución de amortiguador de fosfato 0,1 M obtenida por disolución de 13,61 g de fosfato ácido de potasio en 750 ml de agua desionizada y diluida hasta 1 L con agua desionizada).

Los ejemplos de sistemas de partículas múltiples preparados de acuerdo con la presente invención tenían todos las características de disolución requeridas como las expuestas en las reivindicaciones de la presente invención. Los resultados se muestran en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3: Ensayo de bioequivalencia

La biodisponibilidad de las combinaciones farmacéuticas de dosis orales fijas de la presente invención fue comparada con aquella de las correspondientes combinaciones de dosis libre. Se administraron formas de dosificación de ensayo (combinación de dosis fija) y de referencia (combinación de dosis libre) en forma oral a los individuos, y se recolectaron muestras de plasma durante un período de tiempo de 48 horas. Se analizaron las muestras de plasma con respecto a la concentración de Valsartán y Alisquireno. Se llevó a cabo una comparación estadística sobre la concentración máxima en plasma (C_{máx}) lograda con el ensayo y la referencia y sobre el área bajo la curva de concentración en plasma vs. tiempo (AUC).

Los ejemplos de combinaciones farmacéuticas de dosis orales fijas de la presente invención de Valsartán y Alisquireno (320/300 mg) hechas de acuerdo con la presente invención fueron comparadas con una combinación de dosis libre de 320 mg de Valsartán (cápsulas de 160 mg 2 veces) y tabletas de Alisquireno de 300 mg en un estudio cruzado, de tres períodos, de dosis única, aleatorio, de marcación abierta en voluntarios humanos sanos. Se compararon la biodisponibilidad de las tabletas de combinación de dosis fija de Valsartán y Alisquireno con la combinación de dosis libre. Los resultados se muestran en la tabla más abajo.

Referencia:

- Tableta de Alisquireno de 300 mg
- Valsartán: cápsula de gelatina dura de 160 mg (se suministran 2 cápsulas como dosis únicas a los individuos)

Ambos productos de referencia son comercializados por Novartis Pharma AG, Suiza

Ensayo: Formulación descrita en el Ejemplo 1

Número de individuos: 42 inscritos

Tabla 7: Resultados del estudio farmacocinético en humanos para Alisquireno

Parámetro	Tratamiento	Media geométrica	Relación de la media geométrica	90% CI
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)				
	Ejemplo 1	1090	0,82	(0,69, 0,98)
	Referencia	1325	--	--

(continuación)

Parámetro	Tratamiento	Media geométrica	Relación de la media geométrica	90% CI
AUC _{0-tfinal} (ng.hr/mL)				
	Ejemplo 1	997	0,81	(0,69, 0,96)
	Referencia	1225	--	--
C _{máx} (ng/mL)				
	Ejemplo 1	156	0,60	(0,46, 0,78)
	Referencia	260	--	--

Tabla 7: Resultados del estudio farmacocinético en humanos para Valsartán

5

Parámetro	Tratamiento	Media geométrica	Relación de la media geométrica	90% CI
AUC _{0-inf} (ng.hr/mL)				
	Ejemplo 1	37636	1,07	(0,96, 1,18)
	Referencia	35259	--	--
AUC _{0-tfinal} (ng.hr/mL)				
	Ejemplo 1	37288	1,07	(0,97, 1,19)
	Referencia	34823		
C _{máx} (ng/mL)				
	Ejemplo 1	4999	1,09	(0,95, 1,26)
	Referencia	4580	--	--

10

15

20

25

30

REIVINDICACIONES

1. Una combinación farmacéutica de dosis oral fija que comprende

- 5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
b) una cantidad terapéuticamente efectiva de Valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

10 en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija muestra una disolución *in vitro* del componente (a) del 60% o menos después de 10 minutos y del 95% o menos después de 20 minutos, y un perfil de disolución del componente (b) del 25 % o más después de 30 minutos, y del 45% o más después de 60 minutos a pH 4,5.

2. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la reivindicación 1, que tiene un perfil de liberación asincrónico del componente (a) y del componente (b).

- 15 3. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, que tiene una liberación continua de ambos componentes (a) y (b).

20 4. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la liberación del componente (a) se modifica por medio de un retraso en el tiempo de liberación o por medio de la disminución de la velocidad de liberación.

5. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (b) exhibe liberación inmediata.

- 25 6. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija es una forma de dosificación sólida.

30 7. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el componente (a) está físicamente separado del componente (b).

8. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la forma de partículas múltiples, que comprende partículas de diferentes poblaciones del componente a) y/o del componente b) respectivamente.

- 35 9. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el componente a) que contiene partículas tienen un recubrimiento de liberación modificada.

40 10. La combinación farmacéutica de dosis oral fija de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9 en la forma de una tableta o de una tableta recubierta con una película.

45

50

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

Este listado de referencias citado por el solicitante es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento europeo de la patente. Aunque se ha tenido gran cuidado en la recopilación, no se pueden excluir los errores o las omisiones y la OEP rechaza toda responsabilidad en este sentido.

Documentos de patente citados en la descripción

- EP 678503 A [0003] [0054]
- WO 2005089729 A [0008]
- WO 0240007 A [0004]

Literatura citada en la descripción que no es de patente:

- L. Lachman et al. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 1986 [0118]
- H. Sucker et al. Pharmazeutische Technologie. Thieme, 1991 [0118]
- Hager's Handbuch der pharmazeutischen Praxis. Springer Verlag, 1971 [0118]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publ., Co, 1970 [0118]