



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 367 593**

51 Int. Cl.:
C07C 237/22 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 9/12 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07757391 .3**
96 Fecha de presentación : **23.02.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **1996542**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **03.12.2008**

54 Título: **Sal de nitrato del aliskiren.**

30 Prioridad: **24.02.2006 US 776474 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
04.11.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
04.11.2011

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

72 Inventor/es: **Feng, Lili;**
Karpinski, Piotr y
Wu, Raeann

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

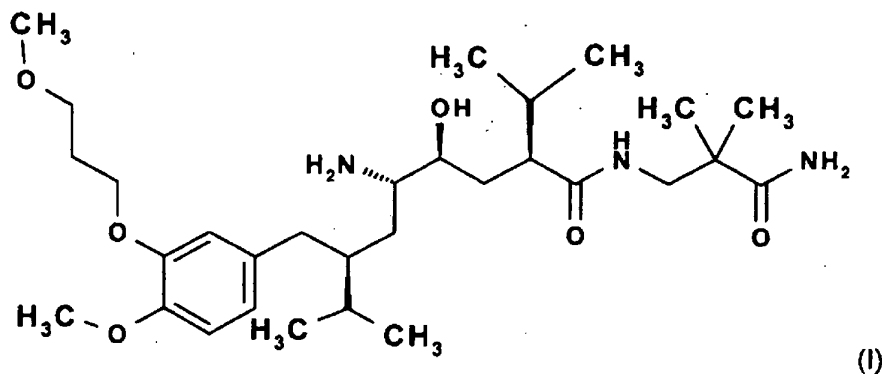
ES 2 367 593 T3

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

DESCRIPCIÓN

Sal de nitrato del aliskiren

La invención se relaciona con un nueva sal del inhibidor de renina 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 de fórmula



5

Este compuesto tiene el nombre INN aliskiren, se revela específicamente en EP 678503 A.

El ingrediente activo aliskiren es la base libre que se describe específicamente en EP 678503 A y tiene un grupo básico, el grupo amino en la posición 5. Este grupo tiene un pKa de 9.79. Por consiguiente, un grupo ácido se puede unir a los pares solos de nitrógeno del grupo amino.

10 EP 678503 A, revela la sal clorhidrato (ejemplo 137) y la sal hemifumarato (ejemplo 83) como sales específicas del aliskiren. Sin embargo, no se menciona ninguna propiedad especial de estas sales. Mientras tanto, el ingrediente activo aliskiren en la forma de la sal hemifumarato se encuentra en desarrollo como un agente anti-hipertensivo. En contraste con la base libre y la sal HCl, la sal hemifumarato es más fácil de manipular, tiene la capacidad de cristalizar al menos parcialmente y esta sal fue disponible fácilmente. Adicionalmente, se postuló en el oficio que los

15 ácidos fuertes en contraste con los ácidos débiles no producen una sal estable con el aliskiren. WO 2005/089729 revela formulaciones galénicas que comprenden la sal hemifumarato del aliskiren. La sal hemifumarato tiene un punto de fusión en un crisol abierto de 96.6°C (velocidad de calentamiento 10 K/min) y una entalpía de fusión de 28.9 J - g⁻¹.

20 Aliskiren hemifumarato es difícil de formular. Por lo general, en una formulación galénica que comprende aliskiren hemifumarato, normalmente se necesita una alta cantidad de la sustancia farmacéutica (SF) con propiedades que hacen difícil la formulación de los comprimidos.

25 Por ejemplo, aliskiren hemifumarato tiene un habitual cristal en forma de aguja, la cual tiene una influencia negativa sobre las propiedades del material de la sustancia farmacéutica, por ejemplo, propiedades de flujo y de densidad aparente. El comportamiento de compresión de la sustancia farmacéutica es pobre, lo que lleva a enlaces débiles de interpartículas y cambios de polimorfismo bajo presión y/o amorfización bajo compresión. El aliskiren hemifumarato tiene un fuerte componente elástico que también conduce a la debilitación de los enlaces interparticulares. La dosis alta (hasta 300 o 600 mg de la base libre por comprimido) hace necesario una alta carga del fármaco con el fin de lograr un tamaño del comprimido razonable.

30 La calidad de la sustancia farmacéutica es muy variable con efecto sobre la capacidad de procesamiento de un comprimido, por ejemplo, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, fluidez, comportamiento en la humectación, área superficial y tendencia a la adherencia. Adicionalmente, el aliskiren es altamente higroscópico. En contacto con el agua, los cambios de polimorfismo de la sustancia farmacéutica a un estado amorfo, que muestra estabilidad inferior en comparación con el estado cristalino. La combinación de estos obstáculos hace un proceso estándar de fabricación del comprimido extremadamente difícil.

35 La compresión directa no es una opción viable para la producción de rutina debido a, por ejemplo, la alta higroscopiedad, la estructura de la partícula en forma de aguja, la pobre fluidez con problemas de procesabilidad y problemas de uniformidad de dosis resultantes. Un proceso de compactación con rodillo conduce a una reducción del volumen a granel alto de la sustancia farmacéutica. Incluso, la pre-compresión de la sustancia farmacéutica durante la compactación con rodillo hace una compresión adicional en los comprimidos con suficiente dureza y resistencia a la friabilidad sin una alta cantidad de excipientes extremadamente difícil debido a la baja capacidad de compresión de la sustancia farmacéutica. Se ha encontrado que un comprimido con una carga del fármaco del

40

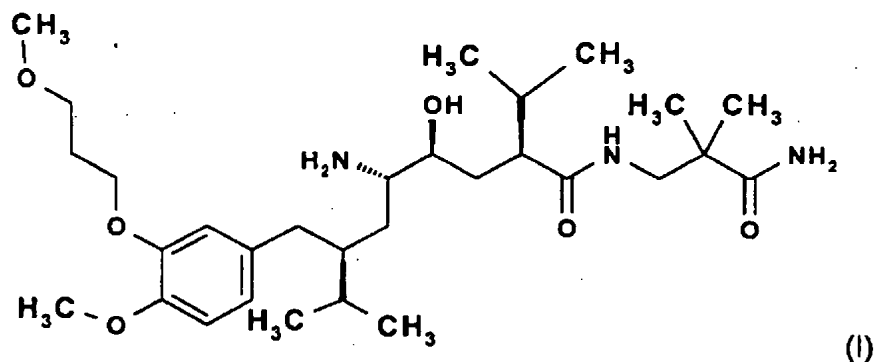
aliskiren superior de ca. 35%, no conduce a comprimidos robustos (por ejemplo friabilidad, dureza) y un proceso robusto (por ejemplo adherencia y selección durante la compactación con el rodillo y la compresión).

5 Como se explica anteriormente, la baja cristalinidad, higroscopicidad y estabilidad relativamente baja, en particular en la presencia de humedad, conduce a un proceso de fabricación más complicado en particular cuando se aísla el producto final. Los procesos específicos tales como filtración y secado pueden ser muy largos, como resultado de las propiedades menos deseables mencionadas anteriormente del aliskiren hemifumarato. El aliskiren hemifumarato también es sensible al proceso de granulación.

10 Por lo tanto, a pesar de la contribución muy importante que el aliskiren ha hecho, las propiedades indeseables reportadas han sido un impedimento con respecto a la economía del proceso. Por lo tanto, existe una necesidad de mayor estabilidad, por ejemplo las formas cristalinas del aliskiren, que son incluso más fáciles de manejar en los procesos de secado, filtración o de granulación después de la etapa final del proceso de preparación química y también en las etapas de preparación de las formulaciones farmacéuticas. Muchos intentos fallidos se han hecho para encontrar formas mejoradas a través de la formación de la sal, la forma ideal de ser tan cristalina como sea posible, así como estable física y químicamente. Solo la sal de acuerdo con la invención, sus solvatos y formas polimorfas de esta muestran las deseadas propiedades mejoradas.

La formación de sales del aliskiren con las ventajosas propiedades deseadas ha probado que es difícil. En la mayoría de los casos, por ejemplo, se obtienen sales amorfas con poca estabilidad (tales como espumas, ceras o aceites resistentes). La investigación de gran alcance ha demostrado que la sal del aliskiren de acuerdo con la invención ha probado que es especialmente ventajosa en comparación con la sal hemifumarato del aliskiren.

20 La presente invención se relaciona con una sal de un compuesto de fórmula I



con el ácido nítrico, o respectivamente, una forma amorfa, un solvato, en especial hidrato, así como una forma polimorfa de esta.

Las sales preferidas, se seleccionan por ejemplo a partir de la sal nitrato del aliskiren en forma amorfa;

25 o la sal nitrato del aliskiren en forma cristalina o parcialmente cristalina.

La sal de acuerdo con la invención preferiblemente existe en forma aislada esencialmente pura, por ejemplo con un grado de pureza de >95%, preferiblemente >98%, principalmente >99%. La pureza del enantiómero de las sales de acuerdo con la invención es >98%, preferiblemente >99%.

30 En comparación con el hemifumarato, la sal de acuerdo con la invención, o las formas amorfas, solvatos tales como sales hidratos, y también las correspondientes formas polimorfas de esta, tienen propiedades inesperadamente ventajosas. Bajo determinadas condiciones, la sal cristalina e hidratos de sales cristalinas tienen un claro punto de fusión que se vincula con una entalpía de fusión endotérmica, marcada. La sal cristalina de acuerdo con la invención es estable y es de mejor calidad que el aliskiren hemifumarato también durante el almacenamiento y la distribución.

35 Además, ambas la sal cristalina y la amorfa de acuerdo con la invención no son higroscópicas. De tal manera, se ha probado que la sal de acuerdo con la invención es excepcionalmente estable físicamente. Para diferentes humedades relativas a temperatura ambiente y también a unas temperaturas ligeramente superiores, la sal de acuerdo con la invención presenta absorción de agua o pérdida de agua prácticamente nula en un amplio rango de humedades y por periodos de unas pocas horas, por ejemplo cuatro horas. También, por ejemplo, el punto de fusión de las sales de acuerdo con la invención no se cambiará mediante el almacenamiento, bajo diferentes humedades relativas.

Las propiedades fisicoquímicas mejoradas de ciertas sales, son de gran importancia tanto cuando se producen como una sustancia farmacéuticamente activa y cuando se producen, almacenas y aplicas a la preparación galénica. De esta manera, iniciando con la constancia mejorada de los parámetros físicos, incluso se pueden garantizar una calidad superior de las formulaciones. La alta estabilidad de la sal también da la posibilidad de conseguir ventajas económicas permitiendo que se lleven a cabo etapas del proceso más simples durante el tratamiento final. La cristalinidad de la sal preferiblemente alta, permite el uso de una elección de métodos analíticos, en especial los diferentes métodos de rayos X, el uso de los cuales permite un análisis claro y simple de la liberación que será realizada. Este factor también es de gran importancia para la calidad de la sustancia activa y sus formas galénicas durante la producción, almacenamiento y administración a los pacientes. Además, se pueden evitar las complejas disposiciones para establecer el ingrediente activo en las formulaciones galénicas.

De tal manera, se encontró inesperadamente que contrario al conocimiento general, un ácido fuerte, llamado ácido nítrico puede formar una sal estable con el aliskiren.

La invención por consiguiente se relaciona con sales cristalinas, también parcialmente cristalinas y amorfas del aliskiren.

Así como los solvatos, tales como hidratos, la invención también se relaciona con formas polimorfas de las sales de acuerdo con la invención.

Los solvatos y también los hidratos de las sales de acuerdo con la invención pueden estar presentes, por ejemplo, como hemi-, mono-, di-, tri-, tetra-, penta-, hexa-solvatos o hidratos, respectivamente. Los solventes utilizados para la cristalización, tales como alcoholes, en especial metanol, etanol, aldehídos, cetonas, en especial acetona, ésteres, por ejemplo acetato de etilo, o alcanos, en especial pentano, hexano, heptano o ciclohexano, pueden ser incrustados en el enrejado del cristal. El grado en el cual un solvente seleccionado o agua conduce a un solvato o hidrato en la cristalización y en las posteriores etapas del proceso o conduce directamente a la base libre es generalmente imprevisible y depende de las combinaciones de las condiciones del proceso y las diferentes interacciones entre el aliskiren y el solvente seleccionado, en especial agua. La estabilidad respectiva de los resultantes sólidos cristalinos o amorfos en la forma de sales, solvatos e hidratos, así como las correspondientes sales solvatos o sales hidratos, debe ser determinada por experimentación. Por ello no es posible centrarse exclusivamente en la composición química y la relación estequiométrica de las moléculas en el sólido resultante, ya que bajo estas circunstancias tanto los diferentes sólidos cristalinos como las diferentes sustancias amorfas se pueden producir.

La descripción de los hidratos de sales para los correspondientes hidratos puede ser preferida, como moléculas de agua en la estructura cristalina se unen por fuertes fuerzas intermoleculares y por lo tanto constituyen un elemento esencial de la formación de estructura de estos cristales que, en parte, son extraordinariamente estables. Esto está en marcado contraste con la sal hemifumarato donde cualquier solvato formado es inestable. Sin embargo, las moléculas de agua también son existentes en ciertas estructuras cristalinas que se unen por fuerzas intermoleculares más débiles. Dichas moléculas son más o menos integradas en la estructura cristalina que forma, pero a un efecto energético inferior. El contenido de agua en sólidos amorfos, en general, se puede determinar claramente, como en hidratos cristalinos, pero es altamente dependiente de las condiciones de secado y ambiente. En contraste, en el caso de hidratos estables, existen relaciones estequiométricas claras entre la sustancia farmacéutica activa y el agua. En muchos casos estas relaciones no cumplen por completo el valor estequiométrico, por lo general se aborda por valores inferiores en comparación con la teoría debido a ciertos defectos del cristal. La relación de las moléculas orgánicas con las moléculas de agua del agua unida más débil puede variar en un grado considerable, por ejemplo, extensión sobre di-, tri- o tetra-hidratos. Por otra parte, en los sólidos amorfos, la clasificación de la estructura molecular del agua no es estequiométrica; la clasificación sin embargo también puede ser estequiométrica solo por casualidad.

En algunos casos, no es posible clasificar la estequiometría exacta de las moléculas de agua, dado que las estructuras de la capa formadas, de modo que las moléculas de agua incrustadas no pueden ser determinadas en forma definida.

Para los sólidos cristalinos que tienen composición química idéntica, los diferentes enrejados del cristal resultantes se resumen por el término polimorfismo.

Cualquier referencia anterior y de ahora en adelante, para las sales de acuerdo con la invención se debe entender que se refiere también a los correspondientes solvatos, tales como hidratos, y modificaciones polimórficas, y también formas amorfas, según sea apropiado y conveniente.

El diagrama de difracción de rayos-X de polvos de la sal nitrato tiene un número de reflexiones de rayos-X discreta, y prácticamente ninguna señal de porciones no-cristalinas o amorfas. El grado de cristalización, por lo tanto, es sorprendentemente alto. Igualmente, los cristales relativamente grandes se pueden cultivar, y en el sentido

crystalográfico se trata de cristales únicos. Tales cristales únicos permiten que la estructura del sólido se determine. Se realiza mediante una evaluación asistida por ordenador de las intensidades de reflexión determinadas por un difractómetro de rayos-X.

5 Este proceso para determinar la estructura de un cristal permite, en condiciones normales tales como alta pureza física, química y enantiomérica de los cristales calibrados, una determinación clara de la estructura que se lleva a cabo sobre un nivel molecular o atómico, a saber simetría y tamaño de las células elementales, posiciones del átomo y factores de temperatura, y a partir del volumen celular determinado, la densidad fotográfica de rayos-X se muestra sobre la base de un peso molecular. Al mismo tiempo, la determinación de la estructura fotográfica de rayos-X proporciona los detalles de su calidad.

10 Las excelentes propiedades de la sal nitrato, en gran medida se basan en los cristales, que forman esta sal mediante la incorporación de una molécula de nitrato por una molécula del aliskiren. De tal manera, prácticamente se producen perfectos enrejados del cristal tri-dimensionales. Esta sal tiene un alto punto de fusión y entalpía de fusión, que son mucho más grandes que el hemifumarato. Los extraordinarios enrejados del cristal de la sal son un principal factor para su estabilidad química y física.

15 En un recipiente de muestras cerrado, para una velocidad de calentamiento de $T_r = 10 \text{ K} \cdot \text{min}^{-1}$ tiene un punto de fusión de $173 \pm 0.2 \text{ }^\circ\text{C}$ y una entalpía de fusión de 105.8 J/g . El punto de fusión indicado es un punto de fusión que puede ser solo determinado en un recipiente de muestras cerrado.

20 Estas dos características termodinámicas ilustran las ventajosas propiedades físicas, en comparación con el hemifumarato, con los dos correspondientes datos, a saber un punto de fusión en un crisol abierto de 96.6°C (velocidad de calentamiento 10 K/min) y una entalpía de fusión de $28.9 \text{ J} \cdot \text{g}^{-1}$. Estos datos termodinámicos, junto con los datos de rayos-X son la fundación para la resistencia física y química especial de la sal nitrato del aliskiren.

25 Una determinación del espectro de absorción de infrarrojo (espectro DRIFT-IR - Transformación de Fourier de infrarrojo de Reflexión Difusa-IR) de la sal nitrato del aliskiren en un polvo de bromuro de potasio muestra las siguientes bandas significantes expresadas en los números de longitud de onda recíprocos (cm^{-1}): 358 cm^{-1} (O-H o N-H), 2960 cm^{-1} (C-H), 1665 cm^{-1} (amida, C=O), 1516 cm^{-1} (amida o aromático C=C), 1388 cm^{-1} (NO_3 o C-H), 1191 cm^{-1} (C-O), 1136 cm^{-1} (éter o alcohol terciario C-O), 1028 cm^{-1} (éter o alcohol terciario C-O), 809 cm^{-1} (aromático C-H o NO_3^-), 631 cm^{-1} (amida). El margen de error para todas las bandas de absorción es $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$.

30 La invención se relaciona con el nitrato cristalino, un sólido cristalino que se caracteriza claramente por los datos y parámetros obtenidos a partir del análisis de rayos-X de cristal único y patrones en polvo de rayos-X. Una discusión en profundidad de la teoría de los métodos de difracción de rayos-X de cristal único y la definición de los datos de cristal evaluados y los parámetros se pueden encontrar en Stout & Jensen, X-Ray Structure Determination; A Practical Guide, Mac Millian Co., New York, N.Y. (1968) capítulo 3.

35 La determinación de los patrones en polvo de rayos-X de nitrato SPP100 se realizó con un difractómetro de polvo Scintag XDS2000 en geometría de reflexión, utilizando radiación Cu-K α ($\lambda = 1.54056 \text{ \AA}$) con un detector Peltier-cooled Silicon a temperatura ambiente ($25 \text{ }^\circ\text{C}$). El rango de barrido fue de 1.5 grados a 40 grados en 2θ con una velocidad de barrido de 3 grados/minuto. Las reflexiones más intensas en el diagrama de difracción de rayos-X muestran los siguientes intervalos del plano de entramado:

d en [\AA] ($\pm 0.1 \text{ \AA}$) : 17.0, 9.6, 8.3, 7.5, 6.2, 5.8, 5.5, 4.6, 4.5, 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.8, 3.7, 3.3, 3.1, 2.9, 2.1

40 Los datos y parámetros de la determinación de la estructura de rayos-X del cristal único para la sal nitrato del aliskiren figuran en la Tabla 1.

Tabla 1

Datos y parámetros del cristal de la sal nitrato del aliskiren a 100 K

<i>Datos del cristal</i>	
Fórmula empírica	C ₃₀ H ₅₄ N ₄ O ₉
masa molecular	614.77
color del cristal	incoloro
forma del cristal	
sistema del cristal	monoclínico
grupo de espacio	P2 ₁
tamaño del cristal único	
dimensiones y ángulo de célula elemental	a = 10.719(5) Å b = 8.609(4) Å c = 18.459(9) Å beta = 104.998(10)° alfa = gamma = 90°
volumen de célula elemental	1645.4(14) Å ³
número de moléculas en la célula elemental	2
F (000)	668
rango de medición de los parámetros de la célula (Θ)	
cálculo de la densidad	1.241
coeficiente de absorción lineal	0.707
<i>datos de medición de rayos X</i>	
difractómetro	Bruker AXS
radiación-X (monocromador de grafito)	CuKa
longitud de onda	1.54178
temperatura	566(2)
rango de barrido (θ)	2.48-50.43
modo de barrido	
reflexiones recolectadas/únicas	7189 / 3224
número de reflexiones significantes (I>2σ(I))	1812
variación en intensidad	
corrección de la absorción	semi-empírica de equivalentes
<i>Refinamiento estructural</i>	
método	matriz completa menos cuadrados sobre F ²
número de parámetros	398
índice de concordancia (todos los datos R)	0.0919
índice de concordancia ponderado (todos los datos R _w)	0.1852
factor S (Bondad de ajuste)	1.015
número de reflexiones utilizadas	3224
tratamiento de todos los átomos de hidrógeno en la molécula, incluyendo en las moléculas de agua	mixto
corrección de la extinción	ninguna
densidad del electrón residual máxima/mínima en cálculo de diferencia-Fourier concluyente	0.504/ -0.214
parámetros de estructura absoluta	0.3(5)
<i>Programas de ordenador utilizados</i>	
SHELXTL V6.10 ([Sheldrick GM (2000)])	
SCHAKAL 86 (Keller, Freiburg 1986)	
PLATON (Spek, Acta Cryst., 1990)	

Esta forma de la sal nitrato del aliskiren, se puede convertir en una forma de alta temperatura por calentamiento a una temperatura superior de 60 °C. Los datos y parámetros de la determinación de la estructura de rayos-X del cristal único para esta forma de alta temperatura de la sal nitrato del aliskiren figuran en la Tabla 1a.

Tabla 1a

Datos y parámetros del cristal de la sal nitrato del aliskiren a 300 K

<i>Datos del cristal</i>	
fórmula empírica	C ₃₀ H ₅₄ N ₄ O ₉
masa molecular	614.77
color del cristal	
forma del cristal	
sistema del cristal	monoclínico
grupo de espacio	P2 ₁
tamaño del cristal único	
dimensiones y ángulo de célula elemental	a = 11.69(3) Å b = 8.72(3) Å c = 17.91(5) Å beta = 107.22(9)° alfa = gamma = 90°
volumen de célula elemental	1744(9) Å ³
número de moléculas en la célula elemental	2
F (000)	668
rango de medición de parámetros de la célula (θ)	
densidad calculada	1.171
coeficiente de absorción lineal	0.707
<i>datos de medición de rayos X</i>	
difractómetro	Bruker AXS
radiación-X (monocromador de grafito)	CuKα
longitud de onda	1.54178
temperatura	566(2)
rango de barrido (θ)	2.58 - 44.49
modo de barrido	
reflexiones recolectadas/únicas	7189/2572
número de reflexiones significantes (I>2σ(I))	1812
variación en intensidad	
corrección de la absorción	semi-empírica de equivalentes
<i>Refinamiento estructural</i>	
método	matriz completa, menos cuadrados, F ²
número de parámetros	240
índice de concordancia (R todos los datos)	0.1160
índice de concordancia ponderado (R _w todos los datos)	0.2514
factor S (Bondad de ajuste)	1.047
número de reflexiones utilizadas	2572
tratamiento de todos los átomos de hidrógeno en la molécula, incluyendo en las moléculas de agua	mixto
corrección de la extinción	SHELXL
densidad del electrón residual máxima/mínima en cálculo de diferencia-Fourier concluyente	0.375/ -0.248
parámetros de estructura absoluta	-0.2(8)
<i>Programas de ordenador utilizados</i>	
SHELXTL V6.10 ([Sheldrick GM (2000)])	
SCHAKAL 86 (Keller, Freiburg 1986)	
PLATON (Spek, Acta Cryst., 1990)	

De tal manera, la presente invención también se relaciona con diferentes formas de la sal nitrato del aliskiren, en particular diferentes formas polimórficas.

5 Una característica esencial para la calidad de un sustancia activa pura, tanto para los procedimientos fisico-químicos tales como secado, tamizado, molienda, como en los procesos galénicos que se llevan a cabo con excipientes farmacéuticos, es decir en procesos de mezcla, en granulación, en secado por atomización, en la compresión, es la absorción de agua o pérdida de agua de esta sustancia activa dependiendo de la temperatura y la humedad relativa del ambiente en cuestión. Con ciertas formulaciones, agua libre y ligada, sin duda, se introduce con los excipientes y/o se le adiciona agua a la masa del proceso por razones asociadas con el proceso de formulación respectivo. De esta manera, la sustancia farmacéutica activa se expone a agua libre durante largos periodos de tiempo, 10 dependiendo de la temperatura de la diferente actividad (presión de vapor parcial).

Una clara caracterización de esta propiedad se logra por medio de mediciones isotérmicas durante predeterminados intervalos de tiempo y humedad relativa predeterminada utilizando sorción de vapor dinámica (DVS-1 a partir de company Surface Determination Systems LTD, Marlow, Buckinghamshire, UK). La Tabla 4 ilustra el cambio de masa, i.e. la absorción o pérdida de agua como una función de la humedad relativa a 25°C, para una muestra de 39.4 mg de la sal nitrato del aliskiren y por un periodo de 2 horas después del equilibrio en cada nivel de humedad. Se muestran el cambio en masa durante el ciclo de sorción y desorción. 15

Tabla 2

Humedad relativa en (%)	Cambio en Masa (%)	
	Sorción	Desorción
0	0.0001	-0.0060
25	0.0269	0.0326
50	0.0821	0.0842
75	0.1425	0.1495
85	0.1864	0.1938
95	0.3091	0.3091

20 El error de medición de este método de sorción basado en la termogravimetría es aproximadamente 0.1%. Por lo tanto, la sal nitrato del aliskiren bajo las condiciones empleadas, que son realistas desde un punto de vista farmacéutico-galénico, no muestra absorción o pérdida de agua medible. De tal manera, la muestra no es higroscópica con una absorción de humedad de 0.3% a 95% de HR. Esto es sorprendente, en gran medida para dar las propiedades del hemifumarato. Esta propiedad es crucial en las etapas finales de la fabricación química y también en la práctica en todas las etapas del proceso galénico de las diferentes formas de dosificación. Esta 25 estabilidad excepcional igualmente beneficia a los pacientes a través de la constante disponibilidad del ingrediente activo.

La excepcional estabilidad de la sal nitrato del aliskiren hacia el agua también se puede demostrar en pruebas de estabilidad. En estas, el contenido de agua de la sal nitrato del aliskiren permanece constante tanto en un recipiente abierto como en una ampolla sellada después de cuatro semanas a 40°C y 75% de humedad relativa. Esto contrasta 30 con la relativamente pobre estabilidad de la sal hemifumarato del aliskiren como se muestra en la Tabla 3:

Tabla 3

Comparación de los Resultados de la Prueba de Estabilidad Química, 1-Semana de la Sal del Aliskiren Impurezas Totales (HPLC-UV, 230nm), %		
Condiciones \ Sal	HemiFumarato	Nitrato
Sin estrés	1.1%	1.1%
50C sellada	1.1%	1.0%
50C / 75% de HR	9.3%	1.0%
80C sellada	18.1%	1.0%
80C / 75% de HR	64.3%	1.1%

Debido a la ventajosa cristalinidad de la sal nitrato, esta sal es apropiada para presionar directamente para formar las correspondientes formulaciones en comprimidos.

5 Además de las buenas propiedades fisicoquímicas de la sal nitrato, también es de ventaja utilizar esta sal con el fin de mejorar y simplificar el proceso de fabricación completo del fármaco. Por ejemplo cuando se emplea por ejemplo el proceso como se revela en EP 678503 A, la sal hemifumarato se debe formar en una etapa separada después de la N-desprotección. Cuando se emplea ácido nítrico, sin embargo, la N-desprotección y la formación de la sal se pueden llevar a cabo en una etapa única, proporcionado así, un proceso de fabricación más eficiente.

10 Otro objeto de la invención es la preparación de las sales de acuerdo con la invención.

Las sales de acuerdo con la invención, incluyendo formas cristalinas o amorfas de estas, se pueden preparar de la siguiente manera:

15 Para formar la sal, el proceso se lleva a cabo en un sistema de solvente, en el cual los dos reactantes, es decir, la base aliskiren y el respectivo ácido, son suficientemente solubles. Es conveniente utilizar un solvente o mezcla de solventes, en el cual la sal resultante es solo ligeramente soluble o no soluble en absoluto, con el fin de lograr la cristalización o la precipitación. Una variante de la sal de acuerdo con la invención sería el uso de un solvente en el cual esta sal es muy soluble, y adicionar posteriormente un anti-solvente a esta solución, que es un solvente en el cual la sal resultante tiene solo pobre solubilidad. Otra variante de la cristalización de la sal consiste en concentrar la solución de sal, por ejemplo por calentamiento, si es necesario bajo presión reducida, o por evaporación lenta del solvente, por ejemplo a temperatura ambiente, o mediante la siembra con la adición de cristales de siembra, o por la configuración de la actividad del agua necesaria para la formación de hidratos.

20 Los solventes que pueden ser utilizados son por ejemplo alcoholes C₁-C₅, preferiblemente etanol e isopropanol, así como dialquiletonas C₁-C₅, preferiblemente acetona y mezclas de estos con agua.

25 Los antisolventes para la cristalización de la sal pueden ser por ejemplo alquilonitrilos C₃-C₇, en especial acetonitrilo, ésteres, en especial ácido carboxílicoalqueno C₂-C₇-alquilester C₁-C₅, tales como etil o isopropil acetato, di-(alquil C₁-C₅)-éteres, tales como ter-butilmetileter, además tetrahidrofurano, alcanos C₅-C₈, en especial pentano, hexano, ciclohexano o heptano, y tolueno.

Para producir hidratos, un proceso de disolución y cristalización se utiliza en particular, o un proceso de cristalización del agua de equilibrio.

30 El proceso de preparación de la sal se caracteriza en que

(i) la base libre de aliskiren se disuelve en un solvente orgánico,

(ii) el ácido nítrico se mezcla con un solvente orgánico,

(iii) las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii) se mezclan,

(iv) el solvente se concentra, por ejemplo por calentamiento, si es necesario bajo presión reducida o por evaporación lenta, por ejemplo a temperatura ambiente, hasta precipitación,

(v) al residuo de evaporación opcionalmente, se le adiciona más del solvente orgánico, en particular si una suspensión espesa se forma,

5 (vi) la suspensión se filtra y seca para obtener la sal.

En el proceso de disolución (i), el solvente orgánico empleado es ventajosamente un alcohol, tal como etanol o isopropanol, o alquilnitrilo, en especial acetonitrilo, y agua. Más preferiblemente el solvente orgánico es un alcohol, tal como isopropanol. El solvente orgánico puede ser de cualquier grado apropiado, se prefiere un grado de pureza alto, tal como >90%, más preferiblemente >95%, tal como grado HPLC. Si es necesario, el solvente se puede calentar por encima de la temperatura ambiente a, por ejemplo 25 a 60°C. Más preferiblemente 30 a 50°C. La base libre del aliskiren se puede disolver ya que es o puede ser empleada en una forma pre-disuelta. Se prefiere la base libre del aliskiren pre-disuelta. El solvente para pre-disolver la base libre del aliskiren puede ser la misma que la anterior, preferiblemente un alcohol tal como etanol.

15 En la etapa del proceso (ii), el solvente orgánico empleado es ventajosamente un alcohol, tal como etanol o isopropanol, o alquilnitrilo, en especial acetonitrilo, y agua. Más preferiblemente el solvente orgánico es un alcohol, tal como isopropanol. El solvente orgánico puede ser de cualquier grado apropiado, se prefiere un grado de pureza alto, tal como >90%, más preferiblemente >95%, tal como grado HPLC. Si es necesario, el solvente se puede calentar a una temperatura superior a la ambiente, por ejemplo 25 a 60 °C, más preferiblemente 30 a 50 °C. El ácido nítrico preferiblemente se emplea en la forma de una solución acuosa. Preferiblemente, la solución acuosa del ácido nítrico es de 0.5 a 20 N, más preferiblemente de 1 a 10 N, tal como a 6 N.

20 En la etapa del proceso (iv), la solución mixta ventajosamente se deja en reposo de tal manera que se evapore lentamente el solvente. Esto preferiblemente se realiza a temperatura ambiente tal como 20 a 25 °C. La concentración de la solución mixta, también puede tener lugar mediante el calentamiento a una temperatura superior a la temperatura ambiente, por ejemplo de >25 a 100°C, más preferiblemente 30 a 70°C. De manera altern a, la solución se enfría a una temperatura inferior a la ambiente, más preferiblemente de -10 a <20 °C, aún más preferiblemente -5 a 10°C. Por lo general se deja reposar durante un tiempo suficiente para inducir la precipitación, tal como 1 a 48 h, preferiblemente 17 a 36h, más preferiblemente 20 a 30 h. En algunos casos, en particular cuando se trabaja a una escala de laboratorio, 4 - 8 h pueden ser suficientes.

25 La etapa (v) preferiblemente se adiciona, para ayudar a la transferencia y filtración de la muestra, por otra parte, si el residuo en la forma de una suspensión es muy denso y no es fácil de transferir.

30 En la etapa del proceso (vi), el secado preferiblemente se realiza a temperaturas elevadas, más preferiblemente 30 a 150°C, aún más preferiblemente 40 a 100°C, más preferiblemente 45 a 70°C. De manera alternativa o además, el secado se puede realizar por debajo de la presión atmosférica, preferiblemente a un vacío de 0.2 a 0.02 bares, más preferiblemente 0.1 a 0.05 bares. El secado por lo general se conduce hasta que una masa constante se produce. Preferiblemente, el producto se seca durante 5 a 36 h, preferiblemente 10 a 24 h, más preferiblemente 15 a 20 h.

Los procesos para formar las sales, también son objetos de la presente invención.

En una variante preferida, la cristalización puede ser optimizada, por ejemplo acelerada, adicionando al menos un cristal de semilla.

40 Las sales de acuerdo con la invención se pueden utilizar por ejemplo en la forma de preparaciones farmacéuticas, que contienen la sustancia activa por ejemplo en una cantidad terapéuticamente efectiva de la sustancia activa, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable, por ejemplo con un portador sólido inorgánico u orgánico, u opcionalmente también portador líquido farmacéuticamente aceptable, que es apropiado para administración enteral, por ejemplo oral, o parenteral.

45 La invención se relaciona en particular con una composición farmacéutica, en especial en una unidad de dosificación sólida, preferiblemente para la administración oral, opcionalmente junto con un portador farmacéuticamente aceptable.

Las preparaciones farmacéuticas de esta clase se pueden utilizar por ejemplo para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser inhibidas por el bloqueo del receptor AT₁ por ejemplo una enfermedad o condición seleccionada del grupo que consiste de

50 (a) hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, falla renal, en especial falla renal crónica, restenosis después de la angioplastia transluminal percutánea, y restenosis después de la cirugía de bypass de arteria coronaria;

(b) arteriosclerosis, resistencia a la insulina y síndrome X, diabetes mellitus del tipo 2, obesidad, nefropatía, falla renal, por ejemplo falla renal crónica, hipotiroidismo, supervivencia después del infarto del miocardio (MI), enfermedades coronarias, hipertensión en la edad avanzada, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de la formación de colágeno, fibrosis, y restauración después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o condiciones asociadas con o sin la hipertensión;

(c) disfunción endotelial con o sin hipertensión,

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, arteriosclerosis y hipercolesterolemia, y

(e) glaucoma.

Los usos principales son para el tratamiento de presión sanguínea alta y la insuficiencia cardíaca congestiva, así como infarto del miocardio.

Alguien de habilidad en el oficio pertinente está totalmente habilitado para seleccionar un modelo de prueba de animal relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente y de ahora en adelante.

Las actividades farmacéuticas, según se realizan mediante la administración de los representantes de las sales de la presente invención o de la combinación de agentes activos utilizados de acuerdo con la presente invención, se pueden demostrar por ejemplo, utilizando los correspondientes modelos farmacológicos, conocidos en el oficio pertinente. Alguien de habilidad en el oficio pertinente está totalmente habilitado para seleccionar un relevante modelo de prueba en animales para probar las indicaciones terapéuticas y los efectos benéficos indicados anteriormente y de ahora en adelante.

La eficacia del fármaco se evalúa en diferentes modelos en animales incluyendo la rata sensible a sal acetato de desoxicorticosterona (sal-DOCA) y la rata espontáneamente hipertensa (SHR), ya sea bajo una dieta con sal normal o con carga de sal (4-8% de sal en la comida para rata o 1% de NaCl como agua potable).

El modelo de prueba sal-DOCA utiliza, cualquiera un protocolo de estudio agudo o crónico. Un procedimiento de estudio agudo involucra la evaluación de los efectos de diferentes sustancias de prueba durante un periodo experimental de seis horas, utilizando ratas con catéteres venosos y arteriales femorales de drenaje. El Procedimiento de Estudio Agudo evalúa sustancias de prueba por su capacidad de reducir la presión sanguínea durante la fase establecida de hipertensión sal-DOCA. En contraste, el Procedimiento de Estudio Crónico evalúa la capacidad de las sustancias de prueba para prevenir o retrasar la subida en la presión sanguínea durante la fase de desarrollo de hipertensión sal-DOCA. Por lo tanto, la presión sanguínea será monitoreada en el procedimiento de estudio crónico por medio de un radiotransmisor. El radiotransmisor se implanta quirúrgicamente en la aorta abdominal de ratas, antes del inicio del tratamiento con sal-DOCA y por lo tanto, antes de la inducción de la hipertensión. La presión sanguínea se monitorea crónicamente por periodos de hasta 6 semanas (aproximadamente una semana antes de la administración de sal-DOCA y por 5 semanas después).

Las ratas se anestesiaron con 2-3% de isoflurano en oxígeno por inhalación seguido por Amital sódico (amobarbital) 100 mg/kg, i.p. El nivel de anestesia se evalúa mediante un patrón de respiración rítmico constante.

Procedimiento del estudio agudo:

Las ratas experimentaron una nefrectomía unilateral en el momento de la implantación de DOCA. El pelo se recorta en el flanco izquierdo y la parte posterior del cuello y se frota con hisopos de algodón con alcohol estéril y povidona/yodo. Durante la cirugía las ratas se colocaron sobre un cojín de calentamiento para mantener la temperatura corporal a 37°C.

Se hace una incisión de 20 mm a través de la piel y músculo subyacente para exponer el riñón izquierdo. El riñón se libera del tejido circundante, exteriorizado y dos ligaduras (seda 3-0) se atan de forma segura, alrededor de la arteria y vena renal proximal a su unión con la aorta. La arteria y vena renal luego se cortan y el riñón se retira. Las heridas del músculo y la piel se cierran con sutura de seda 4-0 y grapas para heridas de acero inoxidable, respectivamente. Al mismo tiempo, se hace una incisión de 15 mm en la parte posterior del cuello y un pellet de liberación de 3 semanas (Innovative Research of America, Sarasota, Florida) que contiene acetato de desoxicorticosterona (100 mg/kg) se implanta vía subcutánea. La herida luego se cierra con grapas de acero inoxidable y ambas heridas se tratan con povidona/yodo; se les da a las ratas una inyección intramuscular post-quirúrgica de procaína penicilina G (100,000 U) y buprenorfina (0.05 - 0.1 mg/kg) s.c. Las ratas se colocan inmediatamente sobre agua potable 1% de NaCl + 0.2% de KCl; este tratamiento continúa por al menos 3 semanas, tiempo en el cual los animales se vuelven hipertensos y disponibles para la experimentación.

Cuarenta y ocho horas antes de la experimentación, los animales se anestesiaron con isoflurano y los catéteres se implantaron en la arteria y vena femoral para determinar la presión arterial, la recolección de la sangre, y la administración de los compuestos de prueba. Las ratas se dejaron recuperar por 48 horas mientras que se atan en una jaula de residencia de Plexiglas, que también sirve como la cámara experimental.

5 Procedimiento de estudio crónico:

Este procedimiento es el mismo que el anterior excepto que las ratas se implantaron con un radiotransmisor, 7-10 días antes de la nefrectomía unilateral y del inicio de DOCA y sal. Además, las ratas no experimentaron cirugía para la colocación de catéteres venosos y arteriales femorales. Los radiotransmisores se implantaron como se describe por M.K. Bazil, C. Krulan and R.L. Webb in J.Cardiovasc. Pharmacol. 22: 897-905, 1993.

10 A continuación los protocolos se configuran en el ordenador para la determinación de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, etc, en los momentos predeterminados. Los datos de referencia se recolectan a diferentes momentos y durante diferentes intervalos de tiempo. Por ejemplo, los valores referencia o pre-dosis usualmente consisten de la recolección de los datos y el promedio de 3 periodos de tiempo de 24-horas consecutivos, antes de la administración del fármaco.

15 La presión sanguínea, frecuencia y actividad cardíaca, se determinan a diferentes momentos pre-seleccionados antes, durante, y después de la administración del fármaco. Todas las mediciones se realizan en animales sin restricción y sin molestias. El tiempo de estudio máximo, determinado por la vida de la batería, podría ser de hasta nueve meses. Para los estudios de esta duración, las ratas se dosificaron vía oral (1-3 ml/kg de vehículo), no más dos veces al día o el fármaco se administra vía el agua potable o mezclado con el alimento. Para estudios de una
20 duración más corta, es decir, hasta 8 semanas, los fármacos se proporcionan vía subcutánea implantando minibombas osmóticas. Las minibombas osmóticas se seleccionan basándose en el tiempo y velocidad de administración del fármaco. Las dosificaciones del aliskiren oscilan de 1 a 10 mg/kg/día.

Adicionalmente, SHR se utiliza para estudiar los efectos del aliskiren. Los antecedentes hipertensivos de SHR se modifican, ya sea por la carga de sal crónica en un esfuerzo para suprimir el sistema de angiotensina de la renina
25 (RAS) o depleción de sal crónica para activar el RAS en la SHR. Estas manipulaciones se llevarán a cabo para evaluar más ampliamente la eficacia de las diferentes sustancias de prueba. Los experimentos realizados en las ratas espontáneamente hipertensas (SHR) se suministran por Taconic Farms, Germantown, New York (Tac:N(SHR)fBR). Un dispositivo radiotelemétrico (Data Sciences International, Inc., St. Paul, Minnesota) se implanta en la aorta abdominal inferior de todos los animales de prueba entre las edades de 14 a 16 semanas de edad. Todas
30 las SHR se dejaron recuperar a partir del procedimiento de implantación quirúrgico por al menos 2 semanas antes del inicio de los experimentos. Los parámetros cardiovasculares se monitorean continuamente vía el radiotransmisor y se transmitieron a un receptor donde la señal digitalizada luego se recolecta y almacenan utilizando un sistema de adquisición de datos computarizado. La presión sanguínea (media arterial, presión sistólica y diastólica) y frecuencia cardíaca se monitorearon a conciencia, moviéndose libremente y SHR no perturbada en sus cajas de residencia. La
35 presión arterial sanguínea y frecuencia cardíaca se midieron cada 10 min por 10 segundos y se registraron. Los datos reportados para cada rata representan los valores medios promediados sobre un periodo de 24 horas y se componen de las muestras 144-10 min recolectadas cada día. Los valores referencia para la presión sanguínea y frecuencia cardíaca consisten de la media de tres lecturas de 24 horas consecutivas tomadas antes de iniciar los tratamientos del fármaco. Todas las ratas se alojan individualmente en un cuarto con temperatura y humedad
40 controlada y se mantienen en un ciclo de oscuridad luz de 12 horas.

Además de los parámetros cardiovasculares, las determinaciones semanales del peso corporal también se registraron en todas las ratas. Los tratamientos se administraron en el agua potable, a través de una sonda naso
45 gástrica diariamente o en minibombas osmóticas como se declara anteriormente. Si se les da en agua potable, el agua de consumo se mide cinco veces por semana. Las dosis del aliskiren para las ratas individuales, a continuación se calculan basándose en el consumo de agua para cada rata, la concentración de la sustancia farmacéutica en el agua potable, y pesos corporales individuales. Todas las soluciones del fármaco en el agua potable se hacen frescas cada tres a cuatro días. Las dosificaciones típicas para el aliskiren en agua potable oscilan de 3 a 30 mg/kg/día. Sin embargo, en los casos en donde la velocidad de respuesta se aumenta con el tratamiento de combinación, las dosificaciones son idénticas a aquellas utilizadas como monoterapia.

50 Cuando los fármacos se administraron por sonda naso gástrica, la dosis del aliskiren oscila de 1 a 50 mg/kg/día.

Al término de los estudios crónicos, ratas SHR o sal-DOCA se anestesiaron y el corazón se retira rápidamente. Después de la separación y la eliminación de los apéndices auriculares, ventrículo izquierdo y ventrículo derecho más izquierdo (total) se pesaron y se registraron. La masa ventricular izquierda y ventricular total, luego se normalizan al peso corporal y el reportado. Todos los valores reportados para la presión sanguínea y masa cardíaca
55 representan la media del grupo \pm sem.

La función y estructura vascular se evalúan después del tratamiento para evaluar los efectos benéficos de la combinación. SHR se estudiaron de acuerdo con los métodos descritos por Intengan HD, Thibault G, Li JS, Schiffrin EL, *Circulation* 100 (22): 2267-2275, 1999. De manera similar, la metodología para evaluar la función vascular en ratas sal-DOCA se describe en Intengan HD, Park JB, Schiffrin, EL, *Hypertension* 34 (4 Part 2): 907-913, 1999.

5 Las presentes preparaciones farmacéuticas que, si se desea, pueden contener además sustancias farmacológicamente activas, se prepararon de una manera conocida per se, por ejemplo por medio de los procesos convencionales de mezcla, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización, y contener de aproximadamente 0.1 % a 100%, en especial de aproximadamente 1% a aproximadamente 50%, del liofilizado hasta 100% de la sustancia activa.

10 La invención de manera similar, se relaciona con composiciones que contienen las sales de acuerdo con la invención.

La invención de manera similar se relaciona con el uso de las sales de acuerdo con la invención preferiblemente para la producción de preparaciones farmacéuticas, en especial para la profilaxis y también para el tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la renina. Los usos principales son para el tratamiento de presión sanguínea alta, falla renal, disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca.

15

La invención de manera similar se relaciona con el uso para la profilaxis y tratamiento de enfermedades o condiciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la renina, caracterizado en que un paciente, incluyendo un paciente humano, que necesita dicho tratamiento se administra con una cantidad terapéuticamente efectiva de una sal de acuerdo con la invención, opcionalmente en combinación con al menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones relacionadas y enfermedades enumeradas anteriormente o de ahora en adelante.

20

La invención de manera similar se relaciona con combinaciones, por ejemplo combinaciones farmacéuticas, que contienen una sal de la presente invención o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de este en combinación con al menos una composición para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones relacionadas y enfermedades como se enumeran anteriormente y de ahora en adelante, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de esta. Las combinaciones con otras composiciones para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y condiciones relacionadas y enfermedades como se enumeran anteriormente y de ahora en adelante, o en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de este, son del mismo modo objetos de la presente invención.

25

30 La combinación se puede hacer por ejemplo con las siguientes composiciones, seleccionadas del grupo que consiste de un:

(i) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(ii) inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(iii) bloqueador de los canales de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

35 (iv) inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(v) antagonista de la aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(vi) inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(vii) antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

40 (viii) bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARB) o una sal farmacéuticamente aceptable de este, y

(ix) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Se entiende que los inhibidores de la reductasa HMG-Co-A (también llamados inhibidores de la reductasa β -hidroxi- β -metilglutaril-co-enzima-A), son aquellos agentes activos que pueden ser utilizados para disminuir los niveles de lípidos incluyendo colesterol en sangre.

45 La clase de inhibidores de la reductasa HMG-Co-A comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste

de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, flindostatina, fluvastatina, lovastatina, pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 5 Los inhibidores de la reductasa HMG-Co-A preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, más preferida es la fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

La interrupción de la degradación enzimática de angiotensina I a angiotensina II, con los así llamados inhibidores de ACE (también llamados inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina) es una variante exitosa para la regulación de la presión sanguínea y por lo tanto también pone a disposición un método terapéutico para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

- 10 La clase de inhibidores de ACE comprende los compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltopril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, y trandolapril, o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

- 15 Los inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, más preferidos son el benazepril y el enalapril.

La clase de CCBs esencialmente comprende dihidropiridinas (DHPs) y no-DHPs tales como CCBs del tipo diltiazem y del tipo verapamilo.

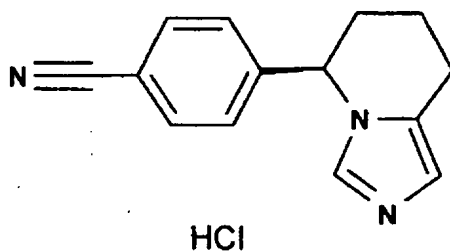
- 20 Un CCB útil en dicha combinación es preferiblemente una DHP representativa seleccionada del grupo que consiste de amlodipino, felodipino, riosidina, isradipino, lacidipino, nicardipino, nifedipino, niguldipino, niludipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y nivaldipino, y preferiblemente es una no-DHP representativa seleccionada del grupo que consiste de flunarizina, prenilamina, diltiazem, fendilina, galopamilo, mibefradil, anipamilo, tiapamilo y verapamilo, y en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de este. Todos estos CCBs se utilizan terapéuticamente, por ejemplo como fármacos anti-hipertensivos, anti-angina de pecho o anti-arritmicos. Los CCBs preferidos comprenden
25 amlodipino, diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino, nimodipino, nisoldipino, nitrendipino, y verapamilo, o, por ejemplo dependiendo de la CCB específico, una sal farmacéuticamente aceptable de este. Especialmente preferido como DHP es el amlodipino o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el besilato, de estos. Un representante especialmente preferido de no-DHPs es el verapamilo o una sal farmacéuticamente aceptable, en especial el clorhidrato, de estos.

- 30 El inhibidor de la aldosterona sintasa es una enzima que convierte la corticosterona a la aldosterona a corticosterona mediante la hidroxilación para formar 1 8-OH-corticosterona y 1 8-OH-corticosterona a aldosterona. La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa se conoce que se aplica para el tratamiento de hipertensión y aldosteronismo primario comprende tanto inhibidores esteroidales y no esteroidales de la aldosterona sintasa, siendo la última la más preferida.

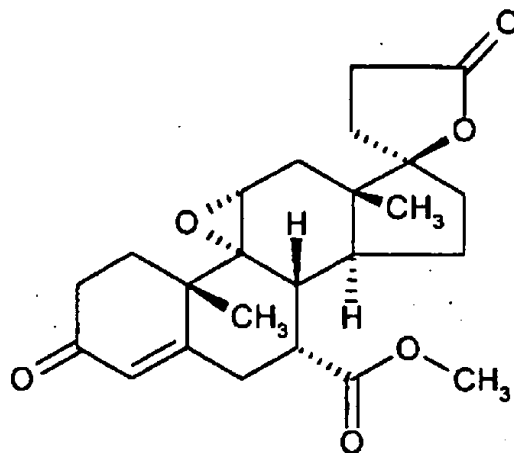
- 35 Se da preferencia a los inhibidores de la aldosterona sintasa comercialmente disponibles o aquellos inhibidores de la aldosterona sintasa que han sido aprobados por las autoridades sanitarias.

- 40 La clase de inhibidores de la aldosterona sintasa comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de los inhibidores de la aromatasa no-esteroidales anastrozol, fadrozol (incluyendo el (+)-enantiómero de estos), así como el inhibidor de la aromatasa esteroideal exemestano, o, en cada caso cuando es aplicable, una sal farmacéuticamente aceptable de este.

El inhibidor de la sintasa de aldosterona no-esteroideal más preferido es el (+)-enantiómero del clorhidrato de fadrozol (US patents 4617307 y 4889861) de fórmula



Un antagonista de la aldosterona esteroideal preferida es eplerenona de la fórmula



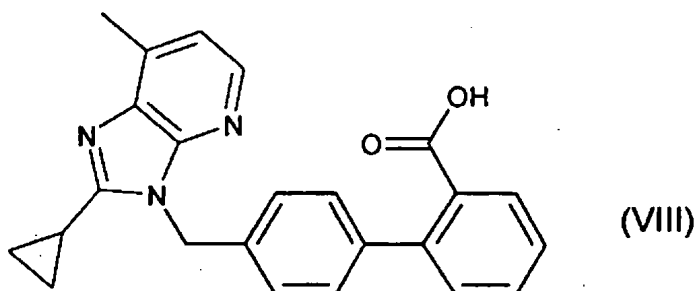
o

5 espirolactona.

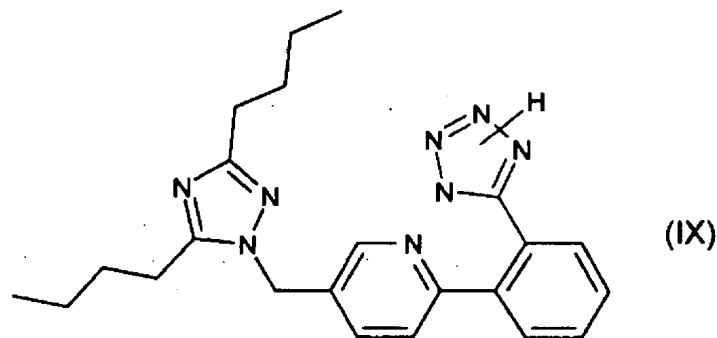
Una preferido inhibidor dual de la enzima convertidora de angiotensina/neutral endopetidasa (ACE/NEP) es, por ejemplo, omapatrilato (cf. EP 629627), fasidotril o fasidotrilato, o, si es apropiado, una sal farmacéuticamente aceptable de este.

10 Un antagonista de la endotelina preferida es, por ejemplo, bosentan (cf. EP 526708 A), además, tezosentan (cf. WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de estos.

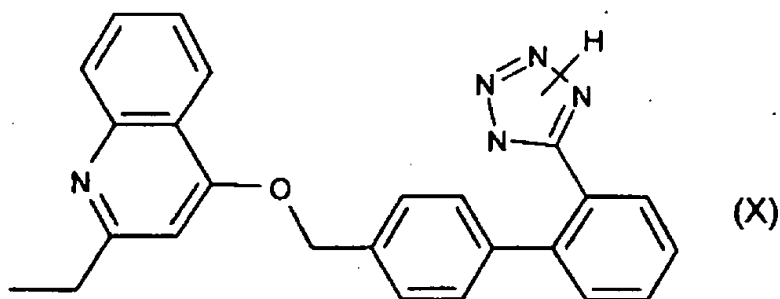
15 Los apropiados bloqueadores del receptor de la angiotensina II, que pueden ser empleados en la combinación de la presente invención incluyen los antagonistas del receptor AT₁ que tienen diferentes características estructurales, se prefieren aquellos con las estructuras no-peptídicas. Por ejemplo, se puede hacer mención de los compuestos que se seleccionan del grupo que consiste de valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasosartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), el compuesto con la designación E-4177 de la fórmula



el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente fórmula



y el compuesto con la designación el compuesto ZD-8731 de la fórmula



5 o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Los preferidos antagonistas del receptor AT₁ son aquellos agentes que han llegado al mercado, el más preferido es el valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

Un diurético es, por ejemplo, un derivado de tiazida seleccionado del grupo que consiste de clorotiazida, hidroclorotiazida, metilclotiazida, y clortalidon. La más preferida es la hidroclorotiazida.

10 Preferiblemente, las cantidades en común terapéuticamente efectivas de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención se pueden administrar de manera simultánea o secuencialmente en cualquier orden, por separado o en una combinación fija.

15 La estructura de los agentes activos identificados por genéricos o marcas comerciales se pueden tomar a partir de la edición actual del compendio estándar "The Merck Index" o a partir de bases de datos, por ejemplo Patents International (por ejemplo IMS World Publications). El contenido correspondiente de estos se incorpora en este documento por referencia. Alguien de habilidad en el oficio está totalmente habilitado para identificar los agentes activos y, basándose en estas referencias, del mismo modo habilitado para fabricar y probar las indicaciones y propiedades farmacéuticas en modelos de prueba estándar, tanto in vitro como in vivo.

20 Los correspondientes ingredientes activos o una sal farmacéuticamente aceptable de estos también se pueden utilizar en forma de un solvato, tal como un hidrato o incluyendo otros solventes, utilizados para la cristalización.

25 Los compuestos que se combinan pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables. Si estos compuestos tienen, por ejemplo, al menos un centro básico, pueden formar sales de adición de ácido. Las sales de adición de ácido correspondientes también se pueden formar, si se desea, que tengan un centro básico adicionalmente presente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo COOH) también pueden formar sales con bases.

En una variación de esta, del mismo modo, la presente invención se relaciona con un "kit-de-partes", por ejemplo, en el sentido que los componentes que se combinan de acuerdo con la presente invención se pueden dosificar independientemente o mediante el uso de diferentes combinaciones fijas con cantidades distinguidas de los componentes, i.e. simultáneamente o a diferentes momentos. Las partes del kit de partes luego pueden por ejemplo

ser administrados simultáneamente o escalonados cronológicamente, es decir a diferentes momentos y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del kit de partes. Preferiblemente, los intervalos de tiempo se eligen de tal manera que el efecto sobre la enfermedad o condición tratada en el uso combinado de las partes es mayor que el efecto que sería obtenido por el uso de solo uno de los componentes.

- 5 La invención además se relaciona con un envase comercial que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con las instrucciones para el uso simultáneo, separado o secuencial.

La dosificación puede depender de diferentes factores, tales como modo de aplicación, especie, edad y/o condición individual. Por ejemplo, las dosis que se administran a animales de sangre caliente, incluyendo el hombre, de aproximadamente 75 kg de peso corporal, en especial las dosis efectivas para la inhibición de la actividad de la renina, por ejemplo, en la reducción de la presión sanguínea, son de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 3 g, preferiblemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, por ejemplo, de 20 a 200 mg/persona/día, dividida preferiblemente en 1 a 4 de dosis única que puede, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Por lo general, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis del adulto. La dosis necesaria para cada individuo se puede monitorear, por ejemplo, midiendo la concentración en suero del ingrediente activo, y se ajusta a un nivel óptimo. Las dosis únicas comprenden, por ejemplo, 75 mg, 150 mg o 300 mg por paciente adulto basándose en la base libre.

La invención se ilustra en particular por los ejemplos y también se relaciona con los nuevos compuestos mencionados en los ejemplos y con su uso y con los métodos para la preparación de estos.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención sin limitar la invención de ninguna manera.

20 **Ejemplo 1:**

Producción de la sal nitrato de (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

3.21 g de la base libre de (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 en solución de etanol (43% en peso) se disolvieron en 2 ml de alcohol isopropílico (grado HPLC). Por otra parte, 0.5 ml de ácido nítrico (6N) se mezclaron con 2 ml de alcohol isopropílico (grado HPLC). Las anteriores dos soluciones de alcohol isopropílico se mezclaron a temperatura ambiente y no ocurrió la precipitación. Los solventes en la solución mixta se evaporaron a temperatura ambiente hasta que una precipitación ocurrió. La suspensión se hace muy espesa. 2 ml de alcohol isopropílico se adicionaron a la suspensión espesa. La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante otras 4 horas. La suspensión se filtró y el sólido se secó en un estufa con vacío (vacío de cámara 0.05 bar) a 50°C, durante la noche. El producto seco pesó 1.275g (rendimiento: 82.9%). El producto se secó en una estufa con vacío a 65°C por otras 6 horas y se caracterizó posteriormente.

El punto de fusión para la sal nitrato del aliskiren, producida de acuerdo con el ejemplo 1, a una velocidad de calentamiento de 10 Kmin⁻¹ y en un recipiente de muestras cerrado con un volumen interno pequeño se determina como 173°C y la entalpía de fusión como 105.8J/g

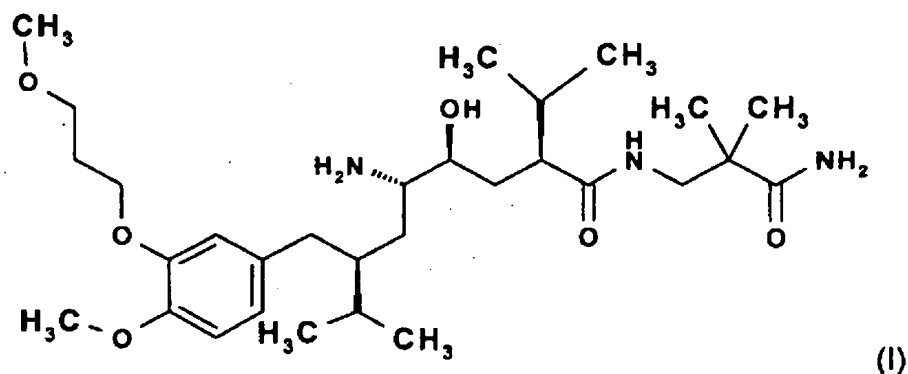
La pureza del enantiómero de la sal producida de acuerdo con el ejemplo 1, se determina por un método de HPLC estereo-específico. La separación estereo-específica se logra mediante una columna quiral (Chiral AGP). La pureza del enantiómero se determina como ee = 100%.

El análisis elemental proporciona los siguientes valores medidos de los elementos presentes en la sal nitrato del aliskiren. Los hallazgos del análisis elemental, dentro de los límites de error, corresponden a la fórmula empírica del nitrato del aliskiren.

	Nitrato del aliskiren	Teórico
% de C	58.70	58.61
% de H	9.07	8.85
% de N	9.12	9.11

REIVINDICACIONES

1. Una sal de un compuesto de fórmula I



5 con el ácido nítrico.

2. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, en forma cristalina, parcialmente cristalina o amorfa.

3. La sal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por** un espectro DRIFT-IR que tiene las siguientes bandas de absorción, expresadas en números de longitud de onda (cm^{-1}): 358cm^{-1} (O-H o N-H), 2960cm^{-1} (C-H), 1665cm^{-1} (amida, C=O), 1516cm^{-1} (amida o C=C aromático), 1388cm^{-1} (NO_3^- o C-H), 1191cm^{-1} (C-O), 1136cm^{-1} (éter o alcohol terciario C-O), 1028cm^{-1} (éter o alcohol terciario C-O), 809cm^{-1} (C-H aromático o NO_3^-), 631cm^{-1} (amida); o un patrón de difracción de rayos-X en polvo, tomado con un difractómetro de polvo Scintag XDS2000 que comprende los siguientes intervalos del plano de entramado:

d en [Å] (± 0.1 Å): 17.0, 9.6, 8.3, 7.5, 6.2, 5.8, 5.5, 4.6, 4.5, 4.3, 4.2, 4.1, 4.0, 3.8, 3.7, 3.3, 3.1, 2.9, 2.1.

4. Una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-3, en la forma de un solvato.

15 5. Una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-4, en la forma de un hidrato.

6. Una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-5, en una forma seleccionada del grupo que consiste de

(i) una forma cristalina;

(ii) una forma parcialmente cristalina;

(iii) una forma amorfa; y

20 (iv) una forma polimorfa.

7. Preparación farmacéutica que contiene un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6 y un excipiente o aditivo farmacéuticamente aceptable.

8. Preparación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, que contiene una sal de acuerdo con una de las reivindicaciones 1-6, en combinación con al menos una composición seleccionada del grupo que consiste de un:

25 (i) inhibidor de la HMG-Co-A reductasa o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(ii) inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(iii) bloqueador de los canales de calcio o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(iv) inhibidor de la sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(v) antagonista de la aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(vi) inhibidor doble de la enzima convertidora de angiotensina/endopeptidasa neutra (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

(vii) antagonista de la endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable de este,

5 (viii) los bloqueadores del receptor de la angiotensina II (ARB) o una sal farmacéuticamente aceptable de estos, y

(ix) diurético o una sal farmacéuticamente aceptable de este.

9. Uso de un compuesto de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en la preparación de un medicamento para la profilaxis o tratamiento de enfermedades y condiciones que pueden ser moduladas por la inhibición de la renina.

10 **10.** Proceso para la fabricación de una sal de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado en que**

(i) la base libre del aliskiren se disuelve en un solvente orgánico,

(ii) el ácido nítrico se mezcla con un solvente orgánico,

(iii) las soluciones obtenidas en las etapas (i) y (ii) se mezclan,

15 (iv) el solvente se concentra, por ejemplo por calentamiento, si es necesario bajo presión reducida o por evaporación lenta, por ejemplo a temperatura ambiente, hasta precipitación,

(v) al residuo de evaporación, opcionalmente, se le adiciona más del solvente orgánico, en particular si una suspensión espesa se forma,

(vi) la suspensión se filtra y se seca para obtener la sal.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCION

Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.

5 Documentos de patentes citadas en la descripción

- EP 678503 A [0002] [0003] [0004] [0042]

- WO 2005089729 A [0004]

- US 4617307 A [0093]

- US 4889861 A [0093]

10 • EP 629627 A [0095]

- EP 526708 A [0096]

- WO 9619459 A [0096]

- EP 443983 A [0097]

- EP 253310 A [0097]

15 • EP 459136 A [0097]

- EP 403159 A [0097]

- EP 454511 A [0097]

- EP 503785 A [0097]

- EP 539086 A [0097]

20 • EP 522314 A [0097]

Literatura no-patente citada en la descripción

- X-Ray Structure Determination. Stout; Jensen. A Practical Guide. Mac Millian Co, 1968 [0032]

- Spek. *Acta Cryst.*, 1990 [0034] [0035]

- M.K. Bazil; C. Krulan; R.L. Webb. *J.Cardiovasc. Pharmacol.*, 1993, vol. 22, 897-905 [0068]

25 • Intengan HD; Thibault G; Li JS; Schiffrin EL. *Circulation*, 1999, vol. 100 (22), 2267-2275 [0075]

- Intengan HD; Park JB; Schiffrin, EL. *Hypertension*, 1999, vol. 34, 907-913 [0075]}