

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 648**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.01.2010 E 10702092 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.09.2014 EP 2391345**

54 Título: **Formulaciones galénicas que comprenden Aliskiren**

30 Prioridad:

**28.01.2009 EP 09151496**

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

**26.12.2014**

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)  
Lichtstrasse 35  
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**DESSET-BRÈTHES, SABINE y  
HIRSCH, STEFAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 525 648 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

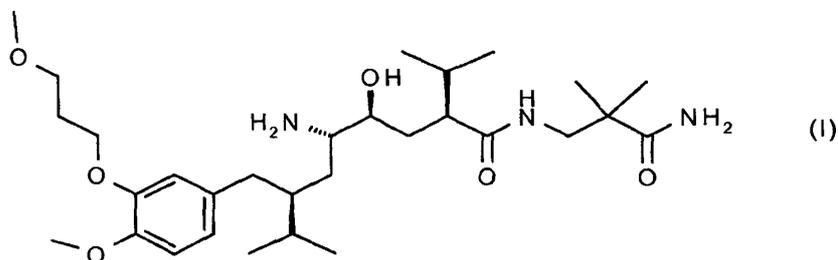
Formulaciones galénicas que comprenden Aliskiren

La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida como la expuesta en la reivindicación 1, la cual comprende un inhibidor de renina oralmente activo, Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal hemi-fumarato del mismo, como el ingrediente activo en un medio portador adecuado, y un recubrimiento externo en la forma de una película de recubrimiento. En particular, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal hemi-fumarato del mismo, solo o en combinación con otro agente activo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica y/o en pacientes que tienen problemas para tragar como resultado de una enfermedad o debido a su edad.

En lo sucesivo, el término "Aliskiren," si no se define de una forma específica, se debe entender tanto como la base libre como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular un hemi-fumarato del mismo.

La renina liberada desde los riñones disocia el angiotensinógeno en el torrente sanguíneo para formar el decapeptido angiotensina I. A su vez, éste es disociado por la enzima convertidora de angiotensina en los pulmones, en los riñones, y en otros órganos, para formar el octapéptido angiotensina II. El octapéptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación en las glándulas adrenales de la hormona aldosterona de retención del ión sodio, acompañado por un aumento en el volumen del fluido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina realizan una reducción en la formación de la angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto antihipertensivo de los inhibidores de renina. Por lo tanto, se pueden emplear los inhibidores de renina, o las sales de la misma, por ejemplo, como antihipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

Se sabe que el inhibidor de renina, Aliskiren, en particular un hemi-fumarato del mismo, es efectivo en el tratamiento para reducir la presión sanguínea, y también es bien tolerado. El Aliskiren en la forma de la base libre, está representado por la siguiente fórmula:



y se define químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-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 del mismo, que se divulga específicamente en la patente europea No. EP 678503 A como el Ejemplo 83.

Hasta la fecha, no se han realizado estudios en niños con hipertensión, con Aliskiren como terapia única o en combinación con otros agentes antihipertensivos. Debido a que el Aliskiren es el primero de una nueva clase de agentes antihipertensivos, (Daugherty y colaboradores, 2008), ofrece un beneficio potencial, comparado con otras terapias actuales disponibles para niños de 0,5 - 17 años de edad con hipertensión.

A medida que aumenta la prevalencia de hipertensión en los niños (Sorof y colaboradores, 2004), serán más importantes las alternativas de tratamiento para aquellas que se encuentran actualmente disponibles. El Aliskiren puede ser particularmente importante en niños de 6 - 17 años de edad con hipertensión esencial debido a que se ha demostrado que el Aliskiren tiene una eficacia comparable en pacientes adultos obesos, comparado con aquéllos de un índice de masa corporal (BMI) normal. (Jensen y colaboradores 2008). Se piensa que la obesidad es un contribuyente principal para la hipertensión esencial en los niños en edad escolar y en adolescentes (Weinberger y colaboradores 2008).

La hipertensión en los niños, aunque es menos prevalente que la hipertensión en adultos, representa una necesidad médica insatisfecha debido a que es más probable que los pacientes pediátricos con hipertensión combinada con disfunción renal, enfermedad cardíaca, o diabetes, requieran de una terapia con agentes farmacológicos. Además, la prevalencia creciente de obesidad en los niños en edad escolar y en los adolescentes de todo el mundo, es la verdadera razón del creciente aumento de la hipertensión pediátrica (Weinberger y

colaboradores 2008). Esto se complica además por la falta de recomendaciones de dosificación pediátrica apoyadas por estudios clínicos controlados en forma aleatoria, y de formulaciones de fármacos pediátricos apropiados para la edad.

5 Los agentes actualmente disponibles incluyen inhibidores de ACE, bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores  $\beta$ , y los ARB. Una revisión de un estudio reciente de 438 nefrólogos pediátricos norteamericanos indicó que la mayoría utilizaban los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEI), seguido por los bloqueadores del canal de calcio (47% y 37%, respectivamente), en el tratamiento de primera línea de la hipertensión primaria. Los bloqueadores beta eran utilizados como un agente de primera línea solamente por el 7% de los encuestados, pero en la terapia de segunda línea por el 17% (Chesney y Jones 2007). También se han utilizado diuréticos, tales como hidrocortiazida (HCTZ) en el tratamiento de hipertensión en los pacientes pediátricos; sin embargo, hasta ahora no se ha hecho ningún estudio controlado de hipertensión pediátrica con hidrocortiazida (HCTZ).

15 Las nuevas opciones de tratamiento contra la hipertensión, tales como el Aliskiren, pueden ayudar a los médicos a resolver algunas de los problemas citados anteriormente en adultos. Hasta la fecha, no se han realizado estudios con Aliskiren para el tratamiento de hipertensión en los niños; un fármaco que ofrece un mecanismo de acción diferente y, por consiguiente, tendría el potencial para proporcionar una alternativa de tratamiento para niños hipertensos de 0,5 - 17 años de edad.

20 En el uso pediátrico, la administración oral de los agentes farmacéuticos en forma de soluciones, polvos, gránulos, o tabletas, o tabletas recubiertas con película o cápsulas, tiene ciertas ventajas sobre las formas de administración alternativas, tales como la administración parenteral, es decir, la administración intravenosa o intramuscular. Las enfermedades que requieren del tratamiento con formulaciones inyectables dolorosas se consideran más graves que las condiciones que se pueden tratar con formas de dosificación oral. Sin embargo, se sostiene que la mayor ventaja con las formulaciones orales es su idoneidad para auto-administración, mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o por personal paramédico.

25 El Aliskiren comercializado se encuentra disponible en una forma de dosificación oral como una tableta recubierta con película de liberación inmediata hasta de una concentración de 150 mg. Ésta es una tableta redonda que no puede ser dividida de aproximadamente 11 milímetros de diámetro y aproximadamente 4 milímetros de espesor y que por lo tanto, no satisface los requerimientos de una formulación pediátrica en términos de concentración, flexibilidad de dosificación, aceptabilidad por parte del paciente (capacidad de ser tragado), y tamaño.

30 También, las propiedades fisicoquímicas y el sabor extremadamente amargo de la sustancia farmacéutica imposibilita el desarrollo de una formulación líquida u oral que sea un estándar de cuidado para los niños de 0,5 - 17 años de edad.

35 Por consiguiente, es una necesidad insatisfecha desarrollar y proporcionar un régimen de tratamiento para el tratamiento de la hipertensión en niños, y además una formulación pediátrica de Aliskiren que suprima las deficiencias de la tableta comercializada recubierta con película de liberación inmediata de Aliskiren en términos de una aplicación pediátrica, que sea una formulación que tenga el tamaño, la flexibilidad de dosificación, y el sabor requeridos para su aplicación en niños, y que mantenga una biodisponibilidad comparable a la del producto farmacológico comercializado.

40 Sin embargo, la mayoría de las formulaciones pediátricas comúnmente utilizadas que son apropiadas para niños, tales como jarabes y otras formulaciones líquidas, no son adecuadas debido a las propiedades fisicoquímicas y al sabor extremadamente amargo del Aliskiren, que impiden el desarrollo de estas formulaciones pediátricas comúnmente utilizadas. Se encontró, por ejemplo, que no era factible desarrollar formulaciones líquidas de Aliskiren, debido a que no se pudieron identificar edulcorantes y/o saborizantes y/o modificadores de viscosidad que proporcionaran un enmascaramiento adecuado del sabor para lograr un sabor que fuera aceptable para los niños. El desarrollo de una formulación líquida, por ejemplo, en la forma de una suspensión con un sabor menos amargo, también se vio impedida debido a la muy alta solubilidad en agua (>350 gramos/litro entre un pH de 1 y 8) del compuesto Aliskiren. Adicionalmente, un estudio clínico previo había demostrado que la biodisponibilidad de la formulación líquida de Aliskiren era más baja que aquella de las formas orales sólidas.

50 El polvo recubierto o los gránulos recubiertos para reconstitución tampoco se consideraron adecuados, debido a que las altas cantidades esperadas de polímero requeridas para lograr el enmascaramiento del sabor con una gran área superficial, no habrían sido aceptables para uso pediátrico en los grupos de edades propuestos. Además, las propiedades fisicoquímicas del Aliskiren tampoco favorecen al polvo recubierto o los gránulos recubiertos, debido a la naturaleza altamente higroscópica del compuesto.

55 Esta alta higroscopividad del Aliskiren sería un argumento en contra el desarrollo de un producto de una formulación/producto farmacéutico con un área superficial tan alta, debido a la absorción de humedad y su impacto sobre la estabilidad, que ya demostró ser un problema para las formulaciones comercializadas de tabletas recubiertas con película del Aliskiren elaboradas para la población adulta.

Además, los gránulos recubiertos con película con capas de Aliskiren, tampoco se consideraron adecuados como una forma de dosificación, debido a que la sustancia farmacéutica cambiaba su comportamiento polimórfico en amorfo, lo cual puede tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad del producto farmacológico.

5 También se sabía que la preparación de formulaciones orales en forma de tabletas de una forma confiable y robusta, era técnicamente difícil.

10 Una de estas dificultades es causada, por ejemplo, por el hábito de cristalizar en forma de aguja del Aliskiren, que tiene una influencia negativa sobre las propiedades a granel de la sustancia farmacéutica, por ejemplo, las propiedades de flujo y la densidad a granel. El comportamiento durante la compresión de la sustancia farmacéutica es pobre, lo que conduce a enlaces débiles entre las partículas y a cambios en el polimorfismo bajo presión. El Aliskiren tiene un fuerte componente elástico que también conduce a un debilitamiento de los enlaces entre las partículas. La calidad de la sustancia farmacéutica es variable, con efecto sobre la capacidad de procesamiento de una tableta, por ejemplo, la distribución de tamaños de partículas, la densidad aparente, la fluidez, el comportamiento de humectación, el área superficial, y la tendencia a la adhesión.

15 Además, el Aliskiren es altamente higroscópico. En contacto con el agua, el polimorfismo de la sustancia farmacéutica cambia hasta un estado amorfo, que muestra una estabilidad inferior comparada con el estado cristalino. La combinación de estos problemas hace extremadamente difícil un proceso estándar de fabricación de tabletas.

20 La compresión directa no es una opción factible para la producción de rutina del Aliskiren debido, por ejemplo, a la estructura de las partículas en forma de aguja, a la pobre fluidez con los consiguientes problemas de procesamiento resultantes, y a los problemas de uniformidad de la dosis.

25 Otras formas de dosificación que algunas veces son consideradas para uso pediátrico son las formulaciones en la forma de minitables, las cuales se pueden suministrar con o sin una pequeña cantidad de alimento blando, por ejemplo, pudín o puré de verduras. Sin embargo, la combinación de las dificultades técnicas resumidas anteriormente hace extremadamente difícil un proceso estándar de fabricación de tabletas para la producción de minitables, tal como se describe en la publicación internacional No. WO2005/O89729. Debido a estas dificultades técnicas, tampoco se esperaba que esta opción condujera a un resultado aceptable.

30 Independientemente de las dificultades técnicas en la formulación del Aliskiren, se desarrollaron adaptaciones adecuadas del proceso dentro del alcance de la presente invención, en la producción de minitables, lo cual hizo posible vencer las muchas dificultades técnicas y proporcionar una forma de dosificación unitaria sólida de Aliskiren para administración oral en la forma de una minitableta que tiene un núcleo y un recubrimiento externo, en donde:

- el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
- el recubrimiento exterior es en forma de una película de revestimiento que comprende un material de enmascaramiento del sabor seleccionado de entre poliacrilatos, y/o un componente de recubrimiento de liberación modificada seleccionado a partir de derivados de celulosa, copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos,

en donde dicha minitableta tiene un tamaño de entre 1 mm y 4 mm, y en donde dicha minitableta contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg de Aliskiren.

40 En particular, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de Aliskiren para administración oral en la forma de minitables recubiertas como una formulación pediátrica apropiada para la edad, que satisface los requerimientos técnicos, de administración, y farmacocinéticos.

La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la presente invención no está restringida a una aplicación en los niños, sino que se puede utilizar en general, por ejemplo, en pacientes con dificultades para tragar debido a una enfermedad o a la edad del paciente.

45 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como se describe aquí más arriba, en donde dicha minitableta tiene un tamaño de entre 1 mm, y 3 mm, en particular de entre 1,25 mm y 2,5 mm, pero particularmente de entre 1,5 mm y 2,5 mm.

En una realización de la invención, la minitableta tiene un tamaño de 2 mm.

50 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida en la forma de una minitableta como se describe aquí más arriba, en donde dicha minitableta contiene el agente activo que consiste enteramente en Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad en el intervalo de

entre aproximadamente 2 mg hasta aproximadamente 4 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria, en particular de entre aproximadamente 2,5 mg y 3,5 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.

En una realización de la invención, la minitableta contiene 3,125 mg de Aliskiren o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo/tableta.

- 5 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como se describe aquí más arriba, en donde dicha película de recubrimiento tiene la función de liberación controlada.

En una realización de la invención, dicha película de recubrimiento tiene un perfil de liberación que depende del pH.

- 10 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento conduce a una disolución *in vitro* del Aliskiren de aproximadamente el 75% o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 96% o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 98% o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 2 (variante A).

- 15 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento conduce a una disolución *in vitro* de Aliskiren de aproximadamente el 70% o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 95% o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 98% o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 4,5 (variante A).

- 20 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento conduce a una disolución *in vitro* del Aliskiren de aproximadamente el 4% o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 32% o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 70% o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 6,8 (variante A).

- 25 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento comprende un copolímero de metacrilato butilado básico como el agente formador de película.

En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento comprende una dispersión acuosa de etilcelulosa como el agente formador de película y, opcionalmente, una hipromelosa como un agente formador de poros en el agente formador de película.

- 30 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en donde dicha película de recubrimiento comprende un copolímero de metacrilato de amonio, en particular un copolímero de metacrilato de amonio tipo A y/o un copolímero de metacrilato de amonio tipo B como el agente formador de película.

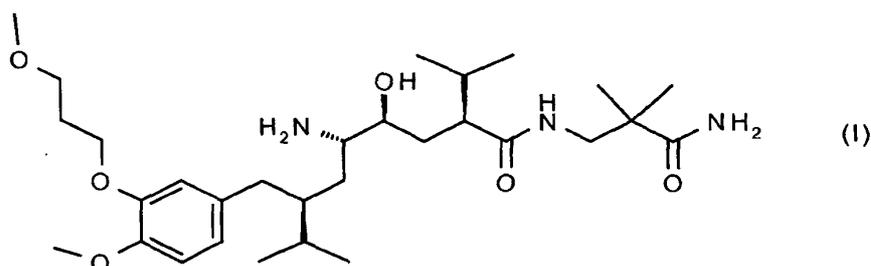
- 35 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como la expuesta en las reivindicaciones, para administración oral, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal hemi-fumarato del mismo, para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica.

- 40 En una realización, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como la expuesta en las reivindicaciones, para uso en el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

Definiciones:

- 45 Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refieren a la cantidad del ingrediente o agente activo que detiene o reduce el progreso de la condición que está siendo tratada, o bien que cure completa o parcialmente, o que actúa paliativamente sobre la condición.

El término "Aliskiren," se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula:



y químicamente definido 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.

5 En la descripción anterior y en la sucesiva, el término "Aliskiren", si no se define de una forma específica, se debe entender tanto como la base libre como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un hemi-fumarato, sulfato de hidrógeno, orotato o nitrato, mas preferiblemente un hemi-fumarato del mismo.

Como se describe más arriba, la más preferible es la sal de hemi-fumarato del mismo que se da a conocer específicamente en la patente europea EP 678503 A como el Ejemplo 83.

10 El Aliskiren, en particular, un hemi-fumarato del mismo, es un inhibidor de renina que se sabe que es efectivo en el tratamiento de la reducción de la presión sanguínea independientemente de la edad, el sexo, o la raza, y también es bien tolerado.

15 El término "liberación", como se utiliza aquí, se refiere a un proceso mediante el cual la forma farmacéutica de dosificación oral se pone 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 velocidad de suministro y duración de suministro exhibida por una forma de dosificación dada en un paciente, se puede describir 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 continuos incluyen perfiles de liberación en donde uno o más ingredientes activos se liberan continuamente, ya sea a una velocidad constante o variable.

20 Para los propósitos de la presente solicitud, una formulación de liberación inmediata es una formulación que muestra una liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) que no se modifica deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de fabricación especial.

25 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 modificada deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de fabricación especial. Esta liberación modificada se puede obtener típicamente retrasando el tiempo de liberación del ingrediente activo. Típicamente, para los propósitos de la presente invención, una liberación modificada se refiere a una liberación demorada por un lapso de tiempo de 30 a 60 minutos.

30 El término "retraso de tiempo", como se utiliza aquí, se refiere al período de tiempo entre la administración de una forma de dosificación que comprende la composición de la invención, y la liberación del ingrediente activo de un componente particular de la misma.

El término "tiempo de retraso", como se 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.

35 El término "desintegración", como se utiliza aquí, se refiere a un proceso en donde la forma de dosificación farmacéutica oral, típicamente por medio de un fluido, se descompone en partículas separadas y se dispersa. La desintegración se logra cuando la forma de dosificación oral sólida está en un estado en el que cualquier residuo de la forma de dosificación oral sólida, excepto de los fragmentos de recubrimiento insolubles o de la cubierta de la cápsula, si están presentes, que quedan sobre la malla del aparato de prueba, es una masa blanda que no tiene un núcleo firme en forma palpable de acuerdo con USP<701>. El fluido para determinar la propiedad de desintegración es agua, tal como agua del grifo o agua desionizada. El tiempo de desintegración se mide mediante métodos estándar conocidos por la persona experta en la materia; véase el procedimiento armonizado expuesto en las farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

45 El término "disolución", como se utiliza aquí, se refiere a un proceso mediante el cual una sustancia sólida, aquí el ingrediente activo, se dispersa en una forma molecular en un medio. La velocidad de disolución del ingrediente activo de la forma farmacéutica de dosificación oral de la invención, se define por la cantidad de sustancia farmacéutica que entra en solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase líquido/sólido,

temperatura, y composición del disolvente. La velocidad de disolución se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia; véase el procedimiento armonizado expuesto en las farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los propósitos de esta invención, la prueba para medir la disolución de los ingredientes activos individuales, se lleva a cabo de acuerdo con la farmacopea USP <711> a un pH de 2,0, utilizando un método de la cesta a 100 rpm (rotaciones por minuto). El medio de disolución es preferiblemente un regulador, típicamente un regulador de fosfato, en especial uno como el descrito en el ejemplo de "Prueba de disolución". La molaridad del regulador es preferiblemente de 0,1 M.

El término "minitables", dentro del alcance esta solicitud, denota tabletas pequeñas con un peso total de aproximadamente 2 a 30 mg, por ejemplo de aproximadamente 4 a 9 mg, por ejemplo de aproximadamente 7 mg en su forma no recubierta. Las minitables son una forma específica de material multiparticulado, como se define aquí. Se pueden preparar como se describe en la presente invención, incluyendo la preparación a partir de otros multiparticulados más pequeños, tales como partículas, gránulos o perlas. Las minitables pueden tener cualquier forma conocida para tabletas para la persona experta en la materia, por ejemplo redonda, por ejemplo con un diámetro de aproximadamente 1,25 a 3 mm; cilíndrica, por ejemplo con una cara superior convexa y una cara inferior convexa, y, por ejemplo, con un diámetro cilíndrico y altura independientemente una de la otra, de 1 a 3 mm; o minitables biconvexas, por ejemplo, cuya altura y diámetro son aproximadamente iguales, y son de 1,25 a 3 mm.

El núcleo de la minitableta de acuerdo con la invención puede comprender aditivos o excipientes que son adecuados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención. Se pueden utilizar auxiliares de formación de tabletas, comúnmente utilizados en la formulación de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre la materia; véase en particular Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe," 4a. Edición, ECV Aulendorf 1996, que se incorpora a la presente como referencia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, tensoactivos, formadores de película, reblandecedores, pigmentos, y similares.

La presente invención igualmente se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como agente activo, y un relleno como aditivo. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas como las definidas anteriormente.

La presente invención igualmente se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno y un desintegrante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen aquí más arriba.

La presente invención igualmente se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno, un desintegrante y un lubricante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen aquí más arriba.

La presente invención igualmente se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno, un desintegrante, un lubricante y un deslizante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen aquí más arriba.

La presente invención igualmente se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno, un desintegrante, un lubricante, un deslizante y un aglutinante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen aquí más arriba.

Uno o más de estos aditivos pueden ser seleccionados y utilizados por una persona experta en la técnica con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral sólida mediante experimentación de rutina y sin ninguna carga excesiva.

5 En una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como aditivo un relleno o un diluyente tal como, por ejemplo, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, almidones, por ejemplo, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC), celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco, preferiblemente, celulosa microcristalina, por ejemplo, productos disponibles bajo las marcas comerciales registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL. Un relleno preferido es celulosa microcristalina, en particular, que tiene una densidad de aproximadamente  $0,45 \text{ g/cm}^3$ , por ejemplo, AVICEL.

10 Como desintegrantes se pueden mencionar en particular carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na), PVP entrecruzada (por ejemplo, CROSPVIDONA, POLIPLASDONA o KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sodio y goma guar, más preferiblemente PVP entrecruzada (CROSPVIDONA), CMC entrecruzada (Ac-di-Sol), carboximetilalmidón-Na (PRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante más preferido es CROSPVIDONA.

15 Como lubricantes se pueden mencionar en particular estearato de Mg, estearato de aluminio (Al) o de Ca, PEG 4000 a 8000 y talco, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico y las sales del mismo, ésteres de glicerol, estearil fumarato de Na, aceite de semilla de algodón hidrogenado, y otros. Un lubricante más preferido es estearato de Mg.

Como deslizantes se pueden mencionar en particular sílice coloidal, tal como dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, AEROSIL, trisilicato de magnesio (Mg), celulosa en polvo, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico, o combinaciones de éstos con rellenos o aglutinantes, por ejemplo, celulosa microcristalina impregnada de sílice (PROSOLV). Un deslizante más preferido es dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, AEROSIL 200).

20 Como aglutinantes para granulación en húmedo, se pueden mencionar en particular polivinilpirrolidonas (PVP), por ejemplo, PVP K 30, HPMC, por ejemplo, grados de viscosidad de 3 o 6 cps, y polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 4000. Un aglutinante más preferido es PVP K 30.

Por lo tanto, en una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como aditivo, un relleno, en particular celulosa microcristalina.

25 En una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como aditivo, además de un relleno, un desintegrante, en particular celulosa microcristalina y Crospovidona.

En una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como aditivo, además de un relleno y un desintegrante, un lubricante, en particular celulosa microcristalina, Crospovidona y estearato de magnesio.

30 En una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como aditivo, además de un relleno, un desintegrante y un lubricante, un deslizante, en particular celulosa microcristalina, Crospovidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

35 En una realización, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como aditivo, además de un relleno, un desintegrante, un lubricante y un deslizante, un aglutinante, en particular celulosa microcristalina, Crospovidona, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, y Povidona.

En particular, los núcleos de la minitableta de acuerdo con la presente invención, y como se describe aquí, se pueden comprimir a partir de una mezcla del mismo granulado que la formulación comercializada de Aliskiren SPP100 y una fase exterior o externa, en particular una fase externa que comprende una cantidad más alta de estearato de magnesio y sin superdesintegrante, comparado con la formulación comercializada de referencia.

40 La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, deslizante, aglutinante, desintegrante, relleno o diluyente, y lubricante o película de recubrimiento, puede variar dentro de los intervalos convencionales en la materia. Por consiguiente, por ejemplo, la cantidad de lubricante puede variar dentro de un intervalo del 0,2 al 5% en peso, en particular, para el estearato de Mg del 1,0% al 3,0% en peso, por ejemplo, del 1,5% al 2,5% en peso; la cantidad de aglutinante puede variar dentro de un intervalo de 0 a aproximadamente el 20% en peso, por ejemplo, del 2,5% al 4,5% en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un intervalo de 0 a aproximadamente el 20% en peso, por ejemplo del 3% al 5% en peso; la cantidad de relleno o diluyente puede variar dentro de un intervalo de 0 a aproximadamente el 80% en peso, por ejemplo, del 20 al 50% en peso; mientras que la cantidad de deslizante puede variar dentro de un intervalo de 0 a aproximadamente el 5% en peso, por ejemplo, del 0,4 al 1,0% en peso; y la cantidad de película de recubrimiento puede variar dentro de un intervalo de 0 a  $5 \text{ mg/cm}^2$ , por ejemplo, de  $0,4 \text{ mg/cm}^2$  a  $0,7 \text{ mg/cm}^2$ .

Es una característica de las presentes formas de dosificación oral sólida, que contengan solamente una cantidad relativamente pequeña de aditivos, dado el alto contenido del agente activo. Esto hace posible la producción de formas de dosificación unitaria físicamente pequeñas. La cantidad total de aditivos en una dosificación unitaria no recubierta dada puede ser de aproximadamente el 65% o menos en peso, con base en el peso total de la forma de

dosificación oral sólida, más particularmente de aproximadamente el 60% o menos. De preferencia, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 35% al 58% en peso, más particularmente, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 56% en peso con base en el hemifumarato.

5 Una cantidad preferida de un relleno en el núcleo de la tableta, en especial de celulosa microcristalina, está en el intervalo de aproximadamente el 30% al 40%, en particular de aproximadamente el 33% al 40% en peso por forma de dosificación unitaria.

10 Una cantidad preferida de un aglutinante en el núcleo de la tableta, en especial de Povidona, está en el intervalo de aproximadamente el 2,5% al 4,5%, en particular de aproximadamente el 3% al 4% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de un desintegrante en el núcleo de la tableta, en especial de CROSPVIDONA, está en el intervalo de aproximadamente el 3% al 5%, en particular de aproximadamente el 3,5% al 4,5% en peso por forma de dosificación unitaria.

15 Una cantidad preferida de un deslizante en el núcleo de la tableta, en especial de dióxido de silicio coloidal, está en el intervalo de aproximadamente el 0,4 al 1,0%, en particular de aproximadamente el 0,6% al 0,9% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de un lubricante en el núcleo de la tableta, en especial de estearato de Mg, está en el intervalo de aproximadamente el 1,5% al 3%, en particular de aproximadamente el 1,5% al 2,5% en peso por forma de dosificación unitaria.

20 Una cantidad preferida de una película de recubrimiento está en el intervalo de aproximadamente 0,4 mg/cm<sup>2</sup> a 0,7 mg/cm<sup>2</sup> por forma de dosificación unitaria.

Las cantidades preferidas de Aliskiren y de aditivos se muestran adicionalmente en los ejemplos ilustrativos.

25 Las cantidades absolutas de cada aditivo, y las cantidades en relación con otros aditivos, dependen similarmente de las propiedades deseadas de la forma de dosificación oral sólida, y también pueden ser escogidas por el experto en la materia mediante experimentación de rutina sin una carga excesiva. Por ejemplo, se puede escoger la forma de dosificación oral sólida para que exhiba una liberación acelerada y/o demorada del agente activo con o sin un control cuantitativo de la liberación del agente activo.

30 En una realización específica de la invención, se utiliza celulosa microcristalina como relleno/aglutinante; Crospovidona como desintegrante, Povidona como relleno/aglutinante, etanol con 5% de isopropanol como líquido de granulación, que puede ser removido posteriormente durante el procesamiento, sílice coloidal anhidra / dióxido de silicio coloidal como deslizante, y estearato de magnesio como lubricante, en particular en una concentración como se muestra en los ejemplos ilustrativos.

35 En particular, el estearato de magnesio en la fase externa puede estar presente en un intervalo de concentración de entre aproximadamente el 1,5% al 3%, en particular de aproximadamente el 1,5% al 2,5% en peso por forma de dosificación unitaria.

Los núcleos de la minitableta de acuerdo con la presente invención, y como se describe aquí, están recubiertos con un recubrimiento, en donde dicho recubrimiento puede servir para enmascarar el sabor amargo de la sustancia farmacéutica, y por consiguiente, para mejorar la conformidad por parte del paciente y/o para controlar la liberación del compuesto activo de Aliskiren *in vitro* e *in vivo*.

40 En una variante, las minitabletas se recubren con un material que enmascara el sabor, por ejemplo, un poliacrilato, de preferencia un Eudragit®, tal como Eudragit®-E o Eudragit®-RD100 o -RS/RL (véase Handbook of Pharmaceutical Excipients, citado aquí más adelante, página 362), en especial Eudragit®-E.

Los materiales de recubrimiento adecuados para las composiciones de la invención incluyen poliacrilatos, en especial polimetacrilatos, de preferencia:

45 1. a) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres de ácido acrílico;

2. b) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo), y metacrilato de metilo; o

50 3. c) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio;

más preferiblemente aquéllos mencionados en 2.b), por ejemplo, aquéllos disponibles a partir de Evonik bajo la marca comercial registrada Eudragit®;

Los polímeros poliacrílicos especialmente preferidos son:

- 5 1. 1) los copolímeros en proporción 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, y ésteres de alquilo interior de ácido metacrílico, tales como los copolímeros en proporción 1:1 formados a partir de ácido metacrílico y metacrilato de metilo disponibles bajo la marca comercial registrada Eudragit® L, por ejemplo, Eudragit® L100, y el copolímero en proporción 1:1 de ácido metacrílico y éster etílico del ácido acrílico, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® L100-55;
- 10 2. 2) el copolímero en proporción 1:2:1 formado a partir de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)-metacrilato, y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® E; y
- 15 3. 3) el copolímero en proporción 1:2:0,2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etil metacrilato de trimetilamonio, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® RL; o el correspondiente copolímero en proporción 1:2:0,1 correspondiente disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® RS; o el copolímero en proporción 1:2:0,2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etil metacrilato de trimetilamonio, el cual está en combinado con carboximetil celulosa, y está disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit® RD;

más preferiblemente aquéllos mencionados en 2. 2).

Los poliacrilatos anteriores tienen de preferencia un peso molecular promedio de aproximadamente 50000 hasta aproximadamente 500000, por ejemplo, de aproximadamente 150000.

- 20 Se ha encontrado que los poliacrilatos, en especial Eudragit® E, son particularmente adecuados para el recubrimiento de las formas de dosificación sólidas que comprenden Aliskiren en la forma de la base libre así como en la forma de sus sales, por ejemplo, hemi-fumarato de Aliskiren, por ejemplo, ya que un recubrimiento con Eudragit® E no se disuelve fácilmente al pH neutro de la boca, sino solamente con valores de pH por debajo de 5, y por consiguiente, impide la disolución del sabor amargo del Aliskiren hasta que es transferido al estómago.
- 25 Los materiales de recubrimiento, como se definen aquí más arriba, se pueden utilizar en mezcla con excipientes adicionales convencionales en las formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco, estearato de magnesio, o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid® (Grace), por ejemplo Syloid® 244 FP, o dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil®, por ejemplo, Aerosil® 200, o agentes humectantes, por ejemplo dodecil sulfato de sodio, o los polietilenglicoles o polisorbatos anteriormente mencionados.
- 30 En otro aspecto, las formas de dosificación sólidas pueden comprender un recubrimiento adicional, por ejemplo, una capa de material antiadherente aplicada sobre uno de los recubrimientos anteriormente mencionados, por ejemplo, la cual comprende un producto de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil®, el cual puede evitar la adhesión de las formas de dosificación sólidas entre sí, o con las paredes del material contenedor, por ejemplo, una cápsula.
- 35 Las composiciones especialmente preferidas de la invención son minitables de Aliskiren recubiertas, en donde el recubrimiento comprende un recubrimiento de poliacrilato (que enmascara el sabor), de preferencia Eudragit® E o Eudragit RD100®, en especial Eudragit® E.

- 40 El recubrimiento puede comprender además componentes adicionales tales como un plastificante, por ejemplo, triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 3000, 4000 o 6000, citrato de acetiltrietilo, citrato de acetiltributilo, o ftalato de dietilo, y/o agentes antiadherentes, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético, tal como Syloid 244 FP, talco, o monoestearato de glicerina. El recubrimiento puede comprender además, en especial en dispersiones acuosas, uno o más agentes espesantes para evitar la sedimentación de los excipientes suspendidos, por ejemplo, HPMC de 3 cps o HPMC de 6 cps.

- 45 En una realización específica de la invención, se utiliza estearato de magnesio como agente antiadherente, copolímero de metacrilato butilado básico como agente formador de película, sebacato de dibutilo como plastificante, laurilsulfato de sodio como agente solubilizante, y agua purificada como solvente (variante A).

- 50 En otra variante, se recubren las minitables con componentes de recubrimiento de liberación modificada seleccionados a partir de derivados de celulosa; por ejemplo, etilcelulosa, por ejemplo, Aquacoat® ECD, disponible a través de FMC; Surelease disponible a través de Colorcon, copolímeros acrílicos, de preferencia copolímeros acrílicos y metacrílicos que contienen grupos de amonio cuaternario, por ejemplo, grupos de metilmetacrilato de tri-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amonio, por ejemplo, grupos de metilmetacrilato de trimetilamonio, por ejemplo, éster de ácido acrílico / metacrílico con diferentes proporciones de grupos de amonio cuaternario, 20:1 de RL / 40:1 de RS, por ejemplo, como los polímeros comercialmente disponibles a través de Röhm Pharma bajo las marcas comerciales registradas Eudragit RL®, Eudragit RS® o Eudragit NE® o copolímeros; y/o mezclas de los mismos. Se prefiere en particular

una proporción de aproximadamente 75:25, de preferencia de 90:10, de preferencia de 95:5 en peso de Eudragit RS®: Eudragit RL®.

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

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

- 10 El recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo, el recubrimiento de difusión, de preferencia comprende del 1 al 50% en peso, más preferiblemente del 2 al 20% en peso, incluso más preferiblemente del 4 al 10% en peso, del peso total de la composición.

La persona experta en la materia ajustaría la naturaleza y la cantidad de polímero de recubrimiento de liberación modificada para ajustar según sea necesario el perfil de disolución del componente de Aliskiren.

- 15 En otra realización específica de la invención, se proporciona un recubrimiento de liberación demorada, en donde se utiliza sebacato de dibutilo como plastificante, una dispersión acuosa de etilcelulosa como un agente formador de película, hipromelosa como otro agente formador de película, sílice coloidal anhidro / dióxido de silicio coloidal como deslizante, y agua purificada como disolvente (variante B).

- 20 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.

Los formadores de poros adecuados pueden ser formadores de poros independientes del pH, tales como HPMC, o formadores de poros que sean dependientes del pH. Los formadores de poros adecuados dependientes del pH pueden ser formadores de poros entéricos, por ejemplo, polímeros de recubrimiento entérico.

- 25 Como se define aquí, un formador de poros entérico es un formador de poros que permite la liberación del fármaco en un ambiente con un pH > 5, por ejemplo, en el fluido intestinal, y suprime la liberación del fármaco en un ambiente ácido, por ejemplo, en el estómago. Los ejemplos 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; succinato de acetato de HPMC (HPMC-AS), por ejemplo, Aqoat LF o Aqoat MF, por ejemplo, de ShinEtsu; copolímero de ácido metilacrílico / ácido etilacrílico, por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico, por ejemplo, Eudragit L, S, L100-55 y/o L30D de Röhm Pharma, Acril-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP de BASF; ftalato de acetato de celulosa, por ejemplo, Aquacoat CPD de FMC Biopolymer, o Polímero de Eastman Kodak; y ftalato de acetato de polivinilo, por ejemplo, Sureteric, Colorcon, o cualquier mezcla de los mismos. De preferencia, se pueden combinar HPMC-P y HPMC-AS con etilcelulosa o con copolímeros acrílicos y metacrílicos que contengan grupos de amonio cuaternario, por ejemplo, también se pueden combinar grupos de metilmetacrilato de tri-(alquil C<sub>1-4</sub>)-amonio, por ejemplo, Eudragit RS en soluciones de recubrimiento orgánicas, HPMC-AS dispersado en agua, con una dispersión acuosa de etilcelulosa, por ejemplo, Aquacoat ECD, FMC.

- 40 Los ftalatos de hidroxipropilmetil celulosa, típicamente tienen 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 del 5 al 10%, un contenido de metoxi del 18 al 24%, y un contenido de ftalilo del 21 al 35%. Los ejemplos de los ftalatos de hidroxipropilmetil celulosa adecuados son los productos comercializados que tienen un contenido de hidroxipropilo del 6 al 10%, un contenido de metoxi del 20 al 24%, un contenido de ftalilo del 21 al 27%, un peso molecular de aproximadamente 84.000 Daltons, conocidos bajo la marca comercial registrada HP50 y disponibles a través de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón, y que tienen un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxi, y un contenido de ftalilo del 5 al 9%, del 18 al 22%, y del 27 al 35%, respectivamente, y un peso molecular de 78.000 Daltons, conocidos bajo la marca comercial registrada HP55 y disponibles a través del mismo proveedor.

Los ejemplos de succinato de acetato de hidroxipropilmetil celulosa adecuados que se pueden utilizar se conocen bajo la marca comercial registrada Aqoat LF o Aqoat MF, y se encuentran comercialmente disponibles, por ejemplo, a través de Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón.

- 50 El recubrimiento de liberación modificada de la composición de la invención puede comprender del 0 al 70% en peso, más preferiblemente del 5 al 50% en peso del formador de poros, con base en el peso total del recubrimiento de liberación modificada.

La composición de la invención puede incluir además un formador de poros, por ejemplo, que produzca poros solubles en agua, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, óxido de polietileno, un derivado de celulosa, por

ejemplo, hidroxietil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa, u otros derivados de celulosa, por ejemplo, que son solubles en un medio ácido, por ejemplo, como sal de amonio, ésteres de acrilato o 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 un medio alcalino, es decir, un polímero de recubrimiento entérico, por ejemplo, Eudragit L, S, L100-55 o cualquier mezcla de los mismos. HPMC también puede actuar como un agente espesante debido a la viscosidad de la solución acuosa de la misma. De acuerdo con la invención, los formadores de poros pueden ser agentes hidrofílicos, por ejemplo, plastificantes solubles en agua, por ejemplo, PEG, triacetina, citrato de trietilo, o dióxido de silicio hidrofílico, por ejemplo, Aerosil 200 o Syloid 244 FP.

Los plastificantes adecuados de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 400, 3000, 4000 o 6000, citrato de acetiltriethyl, citrato de acetiltributilo, y ftalato de dietilo, o mezclas de los mismos. De preferencia, el plastificante es citrato de trietilo o sebacato de dibutilo. Un plastificante generalmente hincha el polímero de recubrimiento de tal manera que se reduce la temperatura de transición vítrea del polímero, aumenta su flexibilidad y dureza, y altera su permeabilidad. Cuando el plastificante es hidrofílico, tal como polietilenglicol, generalmente aumenta la permeabilidad al agua del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrófobo, tal como ftalato de dietilo o sebacato de dibutilo, generalmente disminuye la permeabilidad al agua del recubrimiento.

De preferencia, el plastificante está presente en una cantidad del 1 al 50% en peso, de preferencia del 2 al 35%, más preferiblemente del 5 al 25%, con base en el peso total del recubrimiento.

Los ejemplos de agentes antiadherentes son dióxido de silicio, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético, tal como Syloid 244 FP, talco, Aerosil 200, o monoestearato de glicerina. De preferencia, el agente antiadherente es Aerosil 200 y Syloid 244 FP. Cuando el agente antiadherente es hidrofílico, tal como Aerosil 200 o Syloid 244 FP, generalmente aumenta la permeabilidad al agua/hinchamiento en agua (y por consiguiente, también la liberación del fármaco) del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrófobo, tal como talco o monoestearato de glicerol, generalmente disminuye la permeabilidad al agua del recubrimiento. Opcionalmente se incluyen agentes antiadherentes en la formulación de recubrimiento para evitar la adherencia de los núcleos de fármaco, y para garantizar una alta separación de los mismos.

De preferencia, el agente antiadherente está presente en una cantidad del 1 al 50% en peso, más preferiblemente del 5 al 25% en peso, con base en el peso total del recubrimiento.

Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, cetomacrogol, una cera, monoestearato de glicerol, un éster de sorbitán, y un poloxámero. Opcionalmente se incluyen agentes humectantes en la formulación de recubrimiento debido a su propiedad para reducir las tensiones interfaciales y para mejorar el contacto de las soluciones o suspensiones de aspersion con las superficies tratadas.

De preferencia, el agente humectante está presente en una cantidad del 0,1 al 20% en peso, más preferiblemente del 1 al 5% en peso, con base en el peso seco del recubrimiento.

En aún otra realización específica de la invención, se proporciona un recubrimiento de liberación lenta, en donde se utiliza sílice coloidal anhidro / dióxido de silicio coloidal como deslizante, citrato de trietilo como plastificante, copolímero de metacrilato de amonio tipo A como agente formador de película, copolímero de metacrilato de amonio tipo B como otro agente formador de película, y agua purificada como disolvente (variante C).

Para todas las tres variantes A, B y C, podría demostrarse de una manera sorprendente, que se podría mantener sustancialmente la biodisponibilidad del compuesto Aliskiren en un nivel comparable con aquél de las formas de dosificación sólidas conocidas, tales como el producto Aliskiren comercializado o una formulación en cápsula, cuya biodisponibilidad, como se demostró en estudios clínicos anteriores, era significativamente más alta que aquella de las formulaciones líquidas de Aliskiren. Por consiguiente, un hallazgo sorprendente fue que con la formulación de acuerdo con la presente invención, se podía lograr una velocidad de disolución más rápida que para las formas de dosificación sólidas, similar a la que se ve con las formulaciones líquidas, pero sin comprometer la biodisponibilidad, la cual es comparable con aquella de las formas de dosificación sólidas conocidas, y mejoradas en comparación con las formulaciones líquidas.

La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe aquí, en particular la forma de dosificación unitaria sólida de Aliskiren para administración oral en forma de minitables recubiertas, tiene una biodisponibilidad que es significativamente más alta que aquella de las formulaciones líquidas de Aliskiren. En particular, la biodisponibilidad de las minitables recubiertas es mejor, comparada con las formulaciones líquidas de Aliskiren, por un factor de cuando menos 1,1, en particular por un factor de al menos 1,3, pero en especial por un factor de cuando menos 1,5.

Esto es especialmente sorprendente para la forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la variante A, que muestra una liberación muy rápida del ingrediente activo después de su administración, comparable con aquella de las presentaciones líquidas.

5 Para la preparación del núcleo de la tableta que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar granulación en húmedo.

10 La granulación en húmedo de Aliskiren con excipientes utilizando agua y/o una solución aglutinante acuosa, conduce a un cambio en el polimorfismo de la sustancia farmacéutica, la cual cambia parcialmente hasta el estado amorfo, y provoca una estabilidad química inferior del producto farmacológico (PF). Sin embargo, se ha encontrado que la granulación en húmedo de Aliskiren utilizando una mezcla de solventes orgánicos o una solución aglutinante orgánica es la mejor manera de fabricar formas adecuadas de dosificación oral sólidas de Aliskiren, en especial tabletas, que muestran las siguientes ventajas:

- Dicha granulación en húmedo reduce el volumen a granel del Aliskiren durante la granulación;
- Se minimizan las influencias de una calidad cambiante de la sustancia farmacéutica;
- 15 • Se puede alcanzar fácilmente una alta carga de fármaco superior al 46% en peso por forma de dosificación unitaria;
- Es posible la formulación de tabletas con suficiente dureza, resistencia a la friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución, etc.;
- Se reduce hasta un mínimo la tendencia a la adhesión y pobre fluidez de la sustancia farmacéutica;
- Se logra un proceso robusto de fabricación del PF;
- 20 • Se logra el escalado de la formulación y del proceso, dando como resultado un desempeño reproducible del PF; y
- Se logra suficiente estabilidad para lograr una vida útil razonable.

25 Los excipientes se pueden distribuir parcialmente en la fase interna (granular), y parcialmente en la fase externa, que es el caso en la invención descrita. La celulosa microcristalina (relleno) y la CROSPVIDONA (desintegrante) están parcialmente en la fase interna y parcialmente en la fase externa, PVP K 30 (aglutinante) es solamente parte de la fase interna, siendo el aglutinante durante la granulación, mientras que el dióxido de silicio coloidal (deslizante) y el estearato de Mg (lubricante) son solamente parte de la fase externa.

30 Los excipientes de la fase interna, por ejemplo, el relleno, el aglutinante y el desintegrante, y la sustancia farmacéutica, se mezclan y se granulan con una solución etanólica del aglutinante y etanol adicional. Se seca el granulado y se tamiza. La fase externa que contiene, por ejemplo, desintegrante, relleno, deslizante y lubricante, se tamiza con el granulado seco y se mezcla. La mezcla se comprime en tabletas. Los núcleos se recubren con una película de recubrimiento.

La fase granulada se define como la fase interna, y los excipientes agregados al granulado se definen como la fase externa de la mezcla de tableteado.

35 Un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende:

- 1) mezclar el ingrediente activo y los aditivos y la granulación de dichos componentes con un líquido de granulación;
- 2) secar un granulado resultante con pasos intermedios de tamizado;
- 3) mezclar el granulado secado con excipientes de fase externa;
- 4) comprimir una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como una tableta central; y
- 40 5) recubrir una tableta central resultante para producir una tableta recubierta con película.

Preferiblemente, los aditivos en la etapa (1) se seleccionan a partir de un relleno, un disgregante y un aglutinante; y los excipientes de la fase exterior en la etapa (3) se seleccionan a partir de un relleno, un desintegrante, un lubricante y un deslizante.

5 El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de PVP en las mezclas antes mencionadas. Una mezcla preferida de etanol y agua está en el intervalo de aproximadamente 50/50 hasta aproximadamente 99/1 (% p/p), lo más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (% p/p). Una mezcla preferida de etanol, agua e isopropanol varía desde aproximadamente 45/45/5 hasta aproximadamente 98/1/1 (% p/p/p), más preferiblemente de aproximadamente 88,5/ 5,5/6,0 hasta aproximadamente 91,5/4,5/4,0 (% p/p/p). Una concentración preferida de PVP en las mezclas antes mencionadas varía desde aproximadamente 5 hasta aproximadamente 30% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 15 hasta aproximadamente 25%, más preferiblemente desde aproximadamente 16 hasta aproximadamente 22%.

10 Llamen la atención los numerosos métodos conocidos de granulación, secado y mezcla empleados en la materia, por ejemplo, granulación por aspersion en un lecho fluidizado, granulación en húmedo en una mezcladora de alto esfuerzo cortante, granulación por fusión, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezcla en una mezcladora de caída libre o de volteo, compresión en tabletas en una prensa de tabletas giratoria o de un solo troquel.

15 La fabricación del granulado se puede llevar a cabo en equipo convencional adecuado para los procesos de granulación orgánica. La fabricación de la mezcla final y la compresión de las tabletas también se pueden llevar a cabo en equipo convencional.

20 Por ejemplo, la etapa (1) se puede llevar a cabo mediante un granulador de alto esfuerzo cortante, por ejemplo, Collette Gral; la etapa (2) se puede realizar en una secadora de lecho fluido; la etapa (3) se puede llevar a cabo mediante una mezcladora de caída libre (por ejemplo, una mezcladora de contenedor, una mezcladora de volteo); y la etapa (4) se puede llevar a cabo utilizando un método de compresión en seco, por ejemplo, una prensa de tabletas giratoria.

Debido a la alta higroscopicidad y sensibilidad al agua del Aliskiren con respecto a los cambios en el polimorfismo, preferiblemente se ha evitado el uso de agua con el fin de evitar que la sustancia farmacéutica experimente cambios en el polimorfismo por las razones expuestas más arriba (estado amorfo, estabilidad química inferior). Una solución para dicho problema es aplicar un proceso de película orgánica de recubrimiento.

25 Sorprendentemente, se encontró que se puede aplicar un proceso de película acuosa de recubrimiento usando una composición de película de recubrimiento estándar a tabletas de núcleo de Aliskiren sin cambios en el polimorfismo.

30 La película de recubrimiento puede comprender también HPMC como polímero, pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio como agente colorante, PEG como suavizante y talco como agente antiadherente. El uso de agentes colorantes o tintes puede servir para mejorar la apariencia así como para identificar las composiciones. Otros colorantes adecuados para uso general incluyen carotenoides, clorofila y lacas.

Las condiciones de recubrimiento con película tienen que garantizar que los núcleos de las tabletas no absorban cantidades considerables de humedad y que la sustancia farmacéutica dentro de las tabletas no esté en contacto cercano con gotitas de agua. Esto se consigue mediante la fijación de parámetros de proceso que reduzcan la cantidad de humedad que se pone en contacto sobre los núcleos de las tabletas.

35 La fabricación de minitables se puede, por tanto, basarse en el granulado existente utilizado en la fabricación de la forma de dosificación estándar, sin embargo son necesarias adaptaciones a la formulación y el proceso de fabricación.

40 Las minitables se comprimen en una prensa de tabletas rotatoria estándar equipada con herramientas de múltiples puntas. El equipamiento de múltiples puntas puede constar de hasta 19 puntas por troquel. Tales troqueles para minitables tienen una mayor área de contacto en el cuño en comparación con un troquel estándar de tabletas. Por consiguiente, la lubricación de la formulación y/o las opciones de equipamiento (por ejemplo, lubricación por atomización) juegan un papel importante en el proceso de fabricación.

45 Durante los ensayos de desarrollo se observó una menor rigidez del troquel a pesar de las fuerzas de eyección bajas. Para superar este problema, se usó un diseño diferente de la punta del troquel y una leva de llenado especial en la prensa giratoria de tabletas. Pueden hacerse adaptaciones a la formulación, por ejemplo también puede hacerse un aumento de la concentración de lubricante.

En una etapa adicional, el comportamiento de la velocidad de disolución de las minitables se alinea con aquella de las mono tabletas, mediante la modificación de la liberación a través de la aplicación de una película de recubrimiento.

50 En una realización específica de la presente invención, se proporcionan tres variantes producidas a partir de la misma mezcla de granulado utilizada en la producción de la formulación comercializada como SPP100, en donde la fase externa se modifica a través de la aplicación de diferentes recubrimientos. Las variantes se describen como:

Variante A: Recubrimiento de Eudragit EPO sensible al pH, DR más rápida.

Variante B: Recubrimiento de etilcelulosa + HPMC, DR media.

Variante C: Recubrimiento de Eudragit RL/RS, DR más lenta.

5 Con el objeto de superar la concurrencia adversa de una gran área superficial de las minitabletas, junto con la higroscopicidad del Aliskiren y con los problemas asociados con la misma, se tienen que modificar las condiciones de secado en el mortero con el objeto de reducir el alto contenido de agua en las minitabletas recubiertas con película. Esto se puede lograr utilizando un instrumento de recubrimiento con mejores condiciones de secado, tales como, por ejemplo, un recubridor de lecho fluidizado.

10 En una etapa adicional, también se puede modificar la fase externa mediante la remoción del desintegrante, el cual es de una naturaleza higroscópica. Esto es posible, debido a que la remoción del desintegrante se puede compensar a través de la gran área superficial proporcionada por las minitabletas, que da como resultado una desintegración más rápida, inclusive sin desintegrante. Además, se puede aumentar la cantidad de lubricante en comparación con la forma de dosificación comercializada, debido a que la herramienta de múltiples puntas utilizada en la fabricación de las minitabletas tiene una gran área de contacto.

15 Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención se pueden utilizar en pediatría para disminuir la presión sanguínea, ya sea la sistólica o la diastólica, o ambas, en los niños. Las condiciones para las cuales es útil la presente invención incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea del 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, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva (tal como enfermedad de Alzheimer), y embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

20 La presente invención igualmente se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento pediátrico de hipertensión (ya sea del 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, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia del ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, que comprende una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención.

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

30 La descripción anterior divulga completamente la invención, incluyendo las realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente divulgadas aquí están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en este campo, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta en toda su extensión. Por consiguiente, los ejemplos de la presente invención deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### 40 Ejemplos

##### Ejemplo 1: Preparación de variantes de minitabletas

45 Se produjeron tres variantes de minitabletas pediátricas (minitabletas SPP100 de 300 mg (3,125 mg/tableta)) a partir de la misma mezcla de granulado que también se utiliza en la formulación SPP100 comercializada. Se hicieron modificaciones a la fase externa de la tableta central, y se aplicó un recubrimiento, dando como resultado las siguientes variantes:

1. Variante A: Recubrimiento de Eudragit EPO sensible al pH, DR más rápida.
2. Variante B: Recubrimiento de etilcelulosa + HPMC, DR media.
3. Variante C: Recubrimiento de Eudragit RL/RS, DR más lenta.

La composición de las variantes anteriores se describe en las Tablas 1-1, 1-2 y 1-3.

##### 50 Ejemplo 2: Estudio de BA relativa

Se diseñó un estudio de BA relativa para evaluar el desempeño de la formulación de la variante A de la minitableta pediátrica (minitabletas de 300 mg de SPP100 (3,125 mg/tableta)). La composición del fármaco en investigación se presenta en las Tablas 1-1. Se utilizaron tabletas SPP100 de 300 mg en su presentación comercial definitiva (FMI), tal como son comercializadas, como estándar comparativo.

- 5 Se midieron tanto los parámetros farmacocinéticos, como el sabor, en voluntarios adultos. Los resultados de estos estudios para la Variante A se proporcionan en las Tablas 2 a 3 y en la Figura 1.

**Ejemplo de Referencia 1: Cápsula de Aliskiren**

Composición [mg] del relleno de la cápsula (cápsula #0):

Hemi-fumarato de Aliskiren	41,44
Emcocel 50 M	171,1
Poliplasdon XL	26,56
Aerosil 200	2,4
Estearato de magnesio	3,6
Suma	245,1

- 10 La cápsula se rellena con una mezcla seca de la sustancia farmacéutica y los excipientes. Se administra una dosis de 75 mg de base de Aliskiren como dos cápsulas.

**Ejemplo de Referencia 2: Formulación líquida de Aliskiren**

- 15 Se rellena el equivalente de 75 mg de sustancia farmacéutica base de Aliskiren (= 82,8 mg de hemi-fumarato) en un frasco de 125 ml sin excipientes adicionales, y luego se administra con 200 ml de agua del grifo, por lo cual la sustancia farmacéutica se disuelve en el frasco por medio de una parte de agua, y se utiliza el resto del agua para enjuagar el frasco.

**Ejemplo 3: Farmacocinética en los pacientes pediátricos**

- 20 Se llevó a cabo un estudio farmacocinético y farmacodinámico abierto de múltiples dosis, en 24 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad. Se administraron dosis diarias individuales de Aliskiren en un nivel de dosis ya sea de 2 mg/kg o de 6 mg/kg, durante ocho días consecutivos. Se recolectaron muestras de sangre los días uno y ocho, y se evaluaron las farmacocinéticas utilizando un enfoque de análisis no compartimentalizado.

- 25 Se observó que la exposición al Aliskiren en pacientes pediátricos es similar a la exposición que se encuentra en adultos sanos en dosis comparables. Los resultados se muestran en la Tabla 5 y en las Figuras 2 a 13. La exposición media al fármaco (AUC y  $C_{máx}$ ) tanto con 2 mg/kg como con 6 mg/kg, fue similar a las exposiciones observadas en adultos sanos (Figuras 2 a 5), pero con una mayor variabilidad, probablemente debido a un tamaño de muestra más pequeño (12 a 17 años: n = 19 total, n = 9 con 2 mg/kg y n = 10 con 6 mg/kg; 6 a 11 años: n = 5 total, n = 3 con 2 mg/kg y n = 2 con 6 mg/kg). La mediana de  $T_{máx}$ , el índice medio de acumulación del fármaco, y la vida media de eliminación terminal, fueron consistentes con los observados en adultos.

- 30 La acumulación total del fármaco en pacientes de 12-17 años de edad fue de baja a moderada, cuando se compararon curvas de exposición media el día 8 con aquellas el día 1. Se observó un aumento razonable de exposición en respuesta a los incrementos de la dosificación, en comparación con las curvas de exposición media de 6 mg/kg y 2 mg/kg. En estado estacionario (día 8), en pacientes de 17-12, un incremento de tres veces en la dosis dio lugar a un aumento de 2,5 veces en el AUC y un aumento de 1,7 veces en la  $C_{máx}$ . Estos hallazgos son consistentes con la farmacocinética del Aliskiren en sujetos adultos. Los resultados en pacientes de 6-11 años de edad fueron similares a los observados en adultos y la cohorte pediátrica de más edad.

- 35 Los perfiles medios de concentración-tiempo en los días uno y ocho en pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con 2 mg/kg se muestra en la Figura 6 y con 6 mg/kg se muestra en la Figura 7.

- 40 El perfil medio de concentración-tiempo en el día uno en pacientes pediátricos de 12-17 años de edad con dosis de 2 mg/kg (n = 9) y 6 mg/kg (n = 10) se muestra en la Figura 8. El perfil medio de concentración-tiempo en el día ocho en pacientes pediátricos de 12-17 años de edad con 2 mg/kg (n = 9) y con 6 mg/kg (n = 10) se muestra en la Figura 9.

La Figura 10 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en los días uno y ocho en pacientes pediátricos de 6-11 años de edad con una dosis de 2 mg/kg (n = 3). La Figura 11 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en los días uno y ocho en pacientes pediátricos de 6-11 años de edad con una dosis de 6 mg/kg (n = 3).

5 La Figura 12 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día uno en pacientes pediátricos de 6-11 años de edad con dosis de 2 mg/kg (n = 3) y 6 mg/kg (n = 2). La Figura 13 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día ocho en pacientes pediátricos de 6-11 años de edad con dosis de 2 mg/kg (n = 3) y 6 mg/kg (n = 2).

Tablas

Tabla 1-1 Composición de una 'mini' tableta recubierta con película de 3,125 mg de SPP100; recubierta con una película de recubrimiento con base en un copolímero de metacrilato butilado básico (variante A)

Ingrediente	Cantidad por tableta recubierta con película de 3,125 mg (mg)	Función
<b>Núcleo de la tableta</b>		
SPP100 hemi-fumarato	3,4531 *	Ingrediente activo
Celulosa microcristalina	2,613	Relleno/Aglomerante
Crospovidona	0,296	Desintegrante
Povidona	0,250	Relleno/Aglomerante
Etanol con 5% de isopropanol	--- **	Líquido de granulación
Sílice, coloidal anhidra / Dióxido de silicio coloidal	0,060	Deslizante
Estearato de magnesio	0,127	
Peso del núcleo de la tableta	6,799	Lubricante
<b>Recubrimiento</b>		
	Cantidades aproximadas (mg)	
Estearato de magnesio	0,09	Antiadherente □
Copolímero de metacrilato butilado básico	0,35	Agente formador de película
Sebacato de dibutilo	0,05	Plastificante
Laurilsulfato de sodio	0,02	Agente solubilizante
Agua, purificada**	---**	Disolvente
Peso total de la tableta recubierta con película	7,31	

\*Corresponde por ejemplo a 3,125 mg de SPP100 base

\*\*Removida durante el procesamiento

ES 2 525 648 T3

Tabla 1-2 Composición de una 'mini' tableta recubierta con película de 3,125 mg de SPP100; recubierta con una película de recubrimiento con base en etilcelulosa e hipromelosa (Variante B)

Ingrediente	Cantidad por tableta recubierta con película de 3,125 mg (mg)	Función
<b>Núcleo de la tableta</b>		
SPP100 hemi-fumarato	3,4531 *	Ingrediente activo
Celulosa microcristalina	2,613	Relleno/Aglomerante
Crospovidona	0,296	Desintegrante
Povidona	0,250	Relleno/Aglomerante
Etanol con 5% de isopropanol	--- ***	Líquido de granulación
Sílice, coloidal anhidra / Dióxido de silicio coloidal	0,060	Deslizante
Estearato de magnesio	0,161	Lubricante
Peso del núcleo de la tableta	6,833	
<b>Recubrimiento</b>		
	Cantidades aproximadas (mg)	
Sebacato de dibutilo	0,0976	Plastificante □
Dispersión acuosa de etilcelulosa	0,208	Agente formador de película
Hipromelosa	0,254	Agente formador de película
Sílice, coloidal anhidra/Dióxido de silicio coloidal	0,040	Deslizante
Agua, purificada**	---**	Disolvente
Peso total de la tableta recubierta con película	7,433	
*Corresponde a 3,125 mg de SPP100 base		
**Removida durante el procesamiento		

## ES 2 525 648 T3

Tabla 1-3 Composición de una 'mini' tableta recubierta con película de 3,125 mg de SPP100; recubierta con una película de recubrimiento con base en un copolímero de metacrilato de amonio tipo A y B (variante C)

Ingrediente	Cantidad por tableta recubierta con película de 3,125 mg (mg)	Función
<b>Núcleo de la tableta</b>		
SPP100 hemi-fumarato	3,4531 *	Ingrediente activo
Celulosa microcristalina	2,613	Relleno/Aglomerante
Crospovidona	0,296	Desintegrante
Povidona	0,250	Relleno/Aglomerante
Etanol con 5% de isopropanol	--- **	Líquido de granulación
Sílice, coloidal anhidra / Dióxido de silicio coloidal	0,0600	Deslizante
Estearato de magnesio	0,161	
Peso del núcleo de la tableta	6,833	Lubricante
<b>Recubrimiento</b>		
	Cantidades aproximadas (mg)	
Sílice, coloidal anhidra / Dióxido de silicio coloidal	0,076	Deslizante
Citrato de trietilo	0,060	Plastificante
Copolímero de metacrilato de amonio tipo A	0,142	Agente formador de película
Copolímero de metacrilato de amonio tipo B	0,142	Agente formador de película
Agua, purificada**	---**	Disolvente
Peso total de la tableta recubierta con película	7,2531	
*Corresponde por ejemplo a 3,125 mg de SPP100 base		
**Removida durante el procesamiento		

Tabla 2 Valores de la media geométrica (% de CV) de C<sub>max</sub> y AUC de SSP de la variante A

	Referencia de SPP (N=29)		Variante A (N=25)	
	Media geométrica	% de CV%	Media geométrica	% de CV%
C <sub>max</sub> (ng/mL)	186	55	289	44
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	1149	40	1412	45
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	1262	40	1539	44

Tabla 3 Relación de la media geométrica y 90% de CI de SSP de la Variante A

	Variante A / Referencia	
	Pt estimada	90% de CI
C <sub>máx</sub> (ng/mL)	1,499	1,181 - 1,901
AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/mL)	1,164	1,004 - 1,350
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	1,168	1,010 - 1,350

Tabla 4 Valores de la media geométrica de C<sub>max</sub> y AUC de SSP de la solución de SPP100 de 75 mg

	Dos cápsulas de SPP de 37,5 mg (referencia)	Solución de SPP de 75 mg
	Media geométrica	Media geométrica
C <sub>max</sub> (ng/mL)	28	15
AUC <sub>0-inf</sub> (ng.h/mL)	225	158

5

La biodisponibilidad de la formulación de acuerdo con la presente invención tenía una biodisponibilidad comparable a la tableta de Aliskiren comercializada (referencia), así como la formulación de cápsula, y una biodisponibilidad mucho mejor comparada con la formulación líquida.

Tabla 5 Farmacocinéticas en pacientes pediátricos

Grupo de edad (años)		Dosis	Día	C <sub>máx</sub> (ng/mL)	T <sub>máx</sub> * (h)	AUC <sub>tau</sub> (ng.h/mL)	AI	T <sub>1/2</sub> (h)
12 - 17	Media			136	1,0	391	--	--
	DE		1	133	0,5, 3,0	264	-	-
	% de CV			97		68	--	-
		2 mg/kg						
	Media			279	1,0	846	2,1	40
	DE		8	358	0,5, 3,0	804	1,3	5,0
	% de CV			128		95	62	13
	Media			424	1,8	1801	--	--
	DE		1	189	0,5, 4,0	811	--	--
	% de CV			44		45	--	--

10

ES 2 525 648 T3

(continuación)

Grupo de edad (años)		Dosis	Día	Cmáx (ng/mL)	Tmáx* (h)	AUCtau (ng.h/mL)	AI	T1/2 (h)
12-17		6 mg/kg						
	Media			486	2,0	2089	1,3	42
	DE		8	301	0,5, 3,0	1003	0,6	6,5
	% de CV			62		48	50	16
	Media			39	0,5	149	--	--
	DE		1	21	0,5, 3,0	74	--	--
	% de CV			53		49	--	--
			2 mg/kg					
6 - 11	Media			48	0,5	240	1,5	40
	DE		8	39	0,5, 1,0	183	0,5	6,6
	% de CV			81		76	31	16
	Media			323	1,3	1841	--	--
	DE		1	55	1,0, 1,5	1168	--	--
	% de CV			17		63	--	--
			6 mg/kg					
	Media			259	0,8	956	0,5	36
	DE		8	274	0,5, 1,0	568	0,0	0,7
% de CV			106		59	0	2	
* Mediana (min, máx.)								

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación unitaria sólida para administración oral en la forma de una minitableta que tiene un núcleo y un recubrimiento externo, en donde:
  - 5 – el núcleo comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y
  - el recubrimiento exterior es en forma de una película de revestimiento que comprende un material de enmascaramiento del sabor seleccionado de entre poliacrilatos, y/o un componente de recubrimiento de liberación modificada seleccionado a partir de derivados de celulosa, copolímeros acrílicos, y mezclas de los mismos,
- 10 en donde dicha minitableta tiene un tamaño de entre 1 mm y 4 mm, y en donde dicha minitableta contiene entre aproximadamente 2 mg y aproximadamente 4 mg de Aliskiren.
2. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha minitableta tiene un tamaño de entre 1,5 mm y 3 mm.
3. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha minitableta tiene un tamaño de entre 1,5 mm y 2,5 mm.
- 15 4. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha minitableta tiene un tamaño de 2 mm.
5. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicha minitableta contiene 3,125 mg de Aliskiren.
- 20 6. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el poliacrilato se selecciona a partir de
  - a) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres de ácido acrílico;
  - b) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo), y metacrilato de metilo; o
  - 25 c) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etilmetacrilato de trimetilamonio.
7. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el poliacrilato es un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados de metacrilato de butilo, (2-dimetilaminoetil)metacrilato y metacrilato de metilo.
- 30 8. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 6 o 7, en donde la película de recubrimiento comprende estearato de magnesio, copolímero de metacrilato butilado básico, sebacato de dibutilo, y laurilsulfato de sodio.
9. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde dicha película de recubrimiento tiene un perfil de liberación que depende del pH.
- 35 10. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha película de recubrimiento conduce a una disolución *in vitro* de Aliskiren de aproximadamente el 30% o menos después de 5 minutos, de aproximadamente el 80% o menos después de 10 minutos, y de aproximadamente el 95% o menos después de 15 minutos, a un pH de entre aproximadamente 2 y 4,5, donde la prueba para medir la disolución del ingrediente activo individual se lleva a cabo de acuerdo con la farmacopea USP <711> a pH 2,0 usando un método de la cesta a 100 revoluciones por minuto y el medio de disolución es un regulador de fosfato.
- 40 11. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 10, en donde dicha película de recubrimiento comprende un copolímero de metacrilato butilado básico.
12. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 en donde dicha película de recubrimiento comprende una dispersión acuosa de etilcelulosa y, opcionalmente, hipromelosa.
- 45 13. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 12, en donde la película de recubrimiento comprende sebacato de dibutilo, dispersión acuosa de etilcelulosa, hipromelosa, y dióxido de silicio coloidal.

14. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha película de recubrimiento comprende un copolímero de metacrilato de amonio, particularmente un copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y/o un copolímero de metacrilato de amonio de tipo B.
- 5 15. La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la reivindicación 14, en donde la película de recubrimiento comprende dióxido de silicio coloidal, citrato de trietilo, copolímero de metacrilato de amonio de tipo A y/o un copolímero de metacrilato de amonio de tipo B.
16. Una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica.
- 10 17. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardiaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardiaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardiaca crónica.

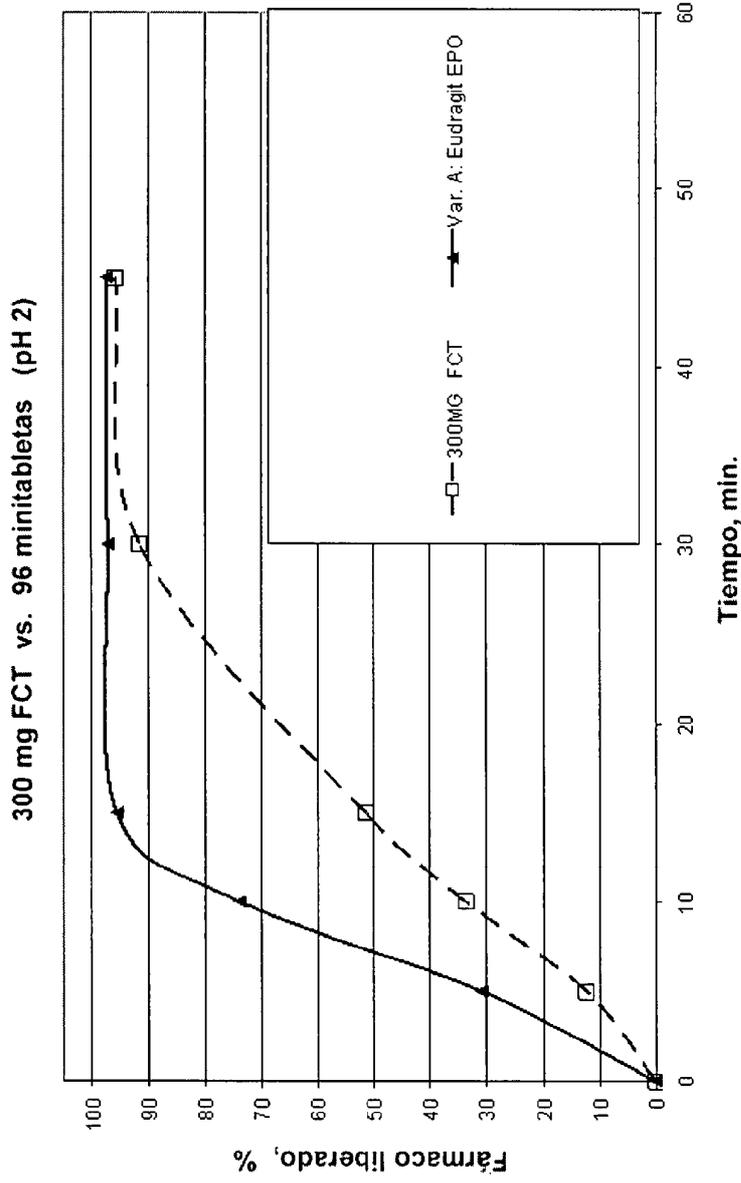
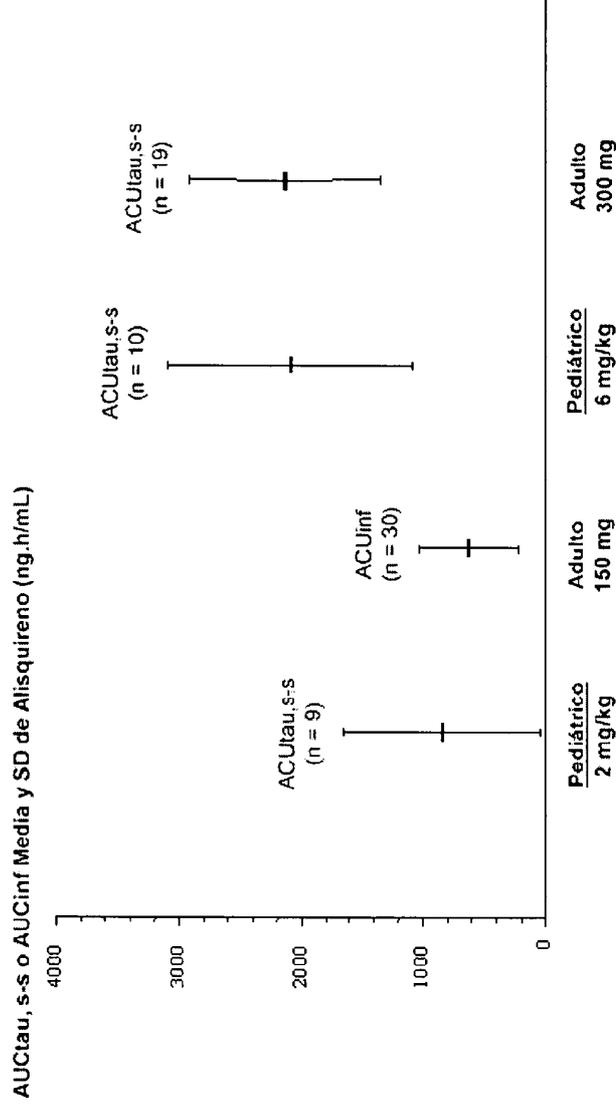


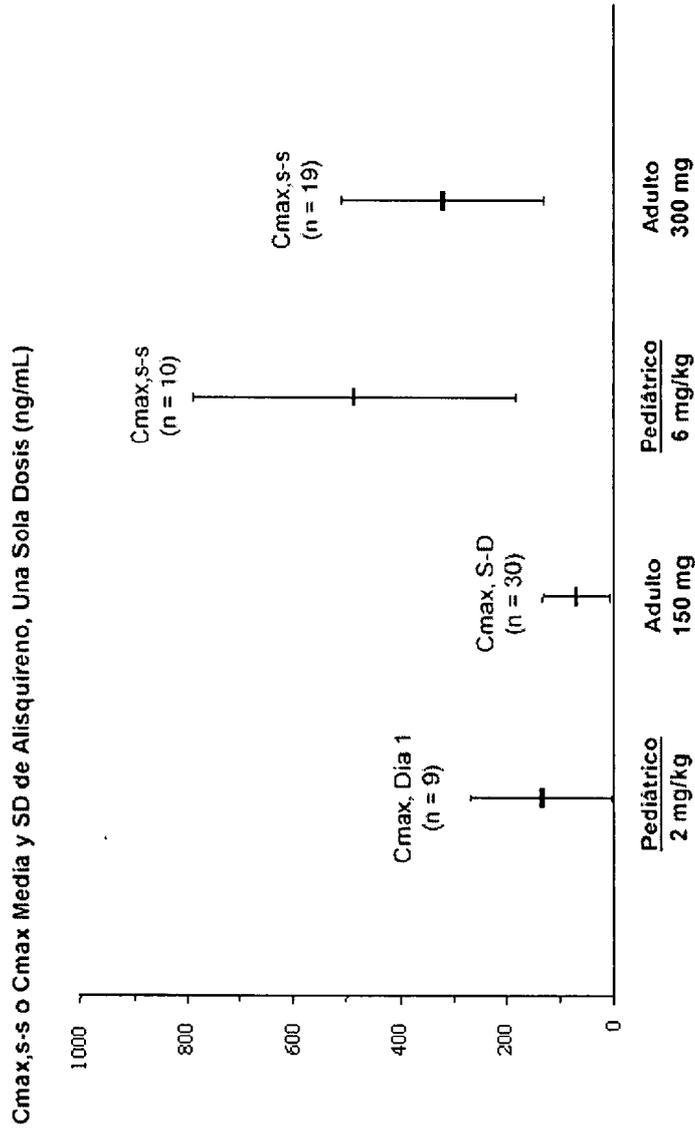
FIG. 1

**Comparación de la exposición (AUC) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y en los adultos sanos**



**FIG. 2**

**Comparación de la exposición (Cmax) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y en los adultos sanos**



**FIG. 3**

### Comparación de la exposición (AUC) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y en los adultos sanos

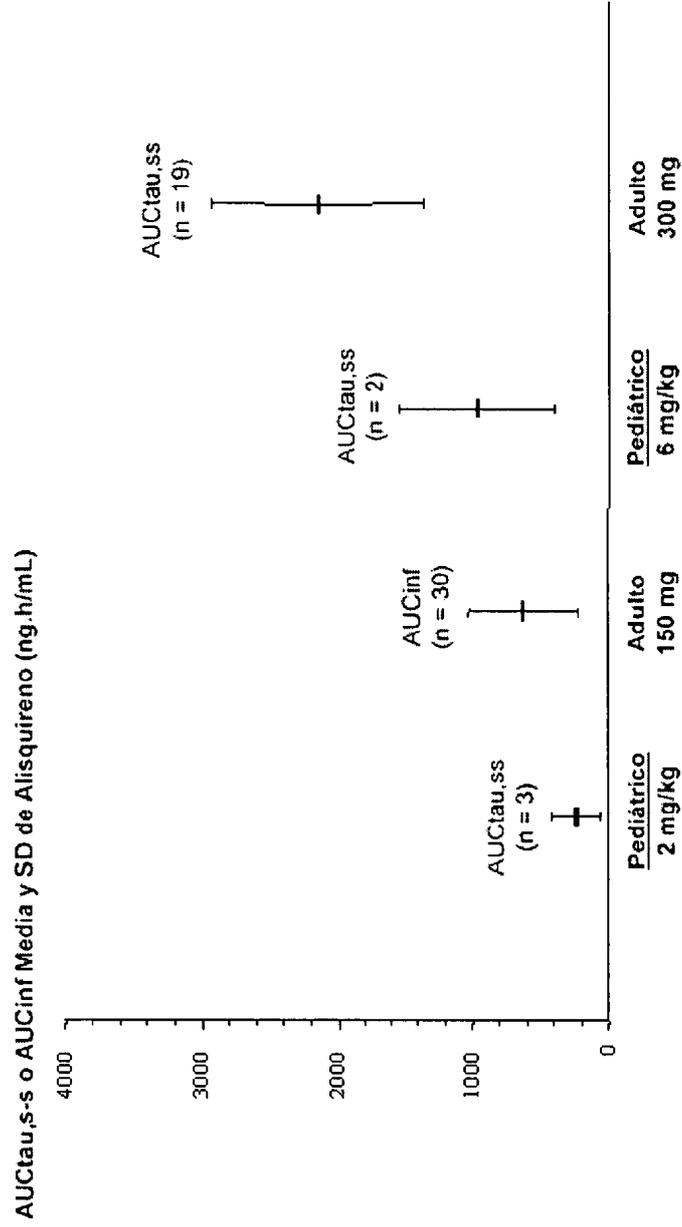


FIG. 4

### Comparación de la exposición (Cmax) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y en los adultos sanos

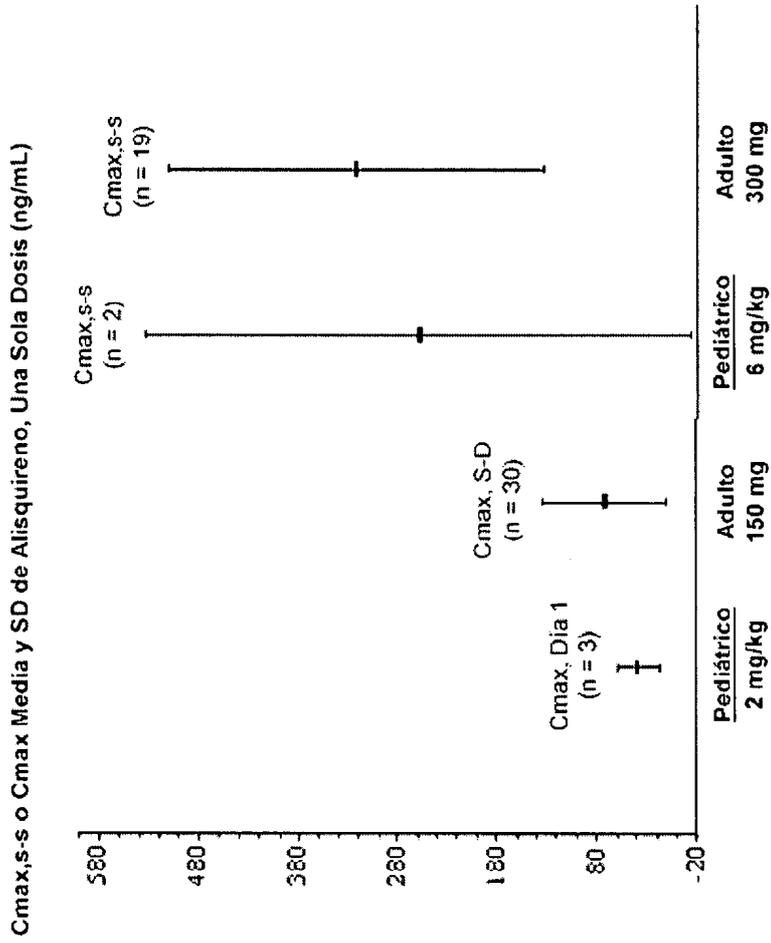


FIG. 5

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9) contra el tiempo para la dosis de 2 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

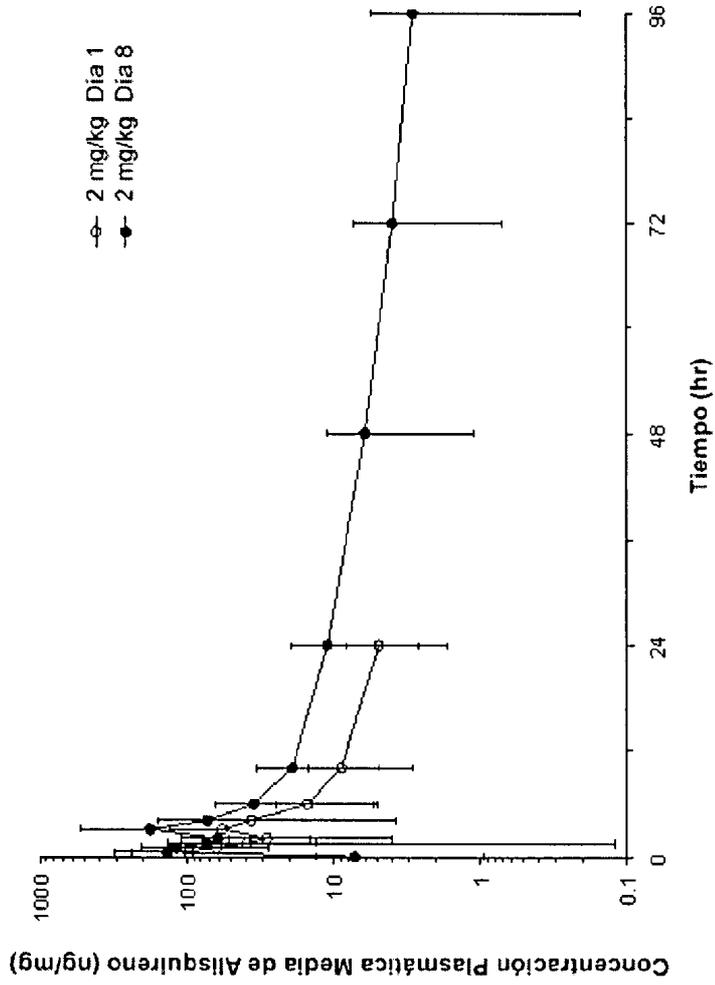


FIG. 6

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 10) contra el tiempo para la dosis de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

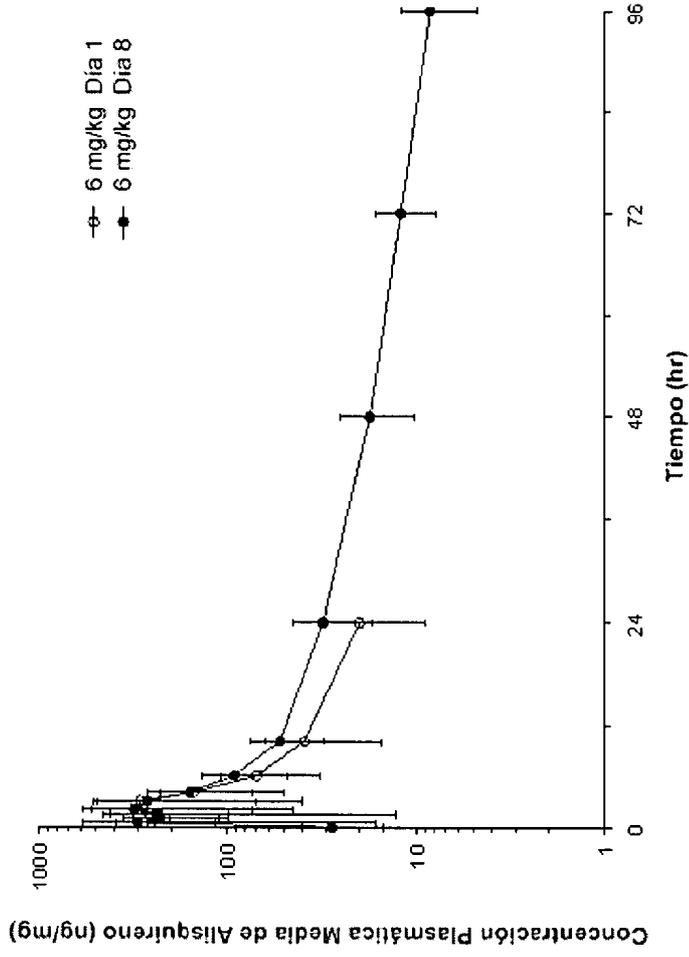
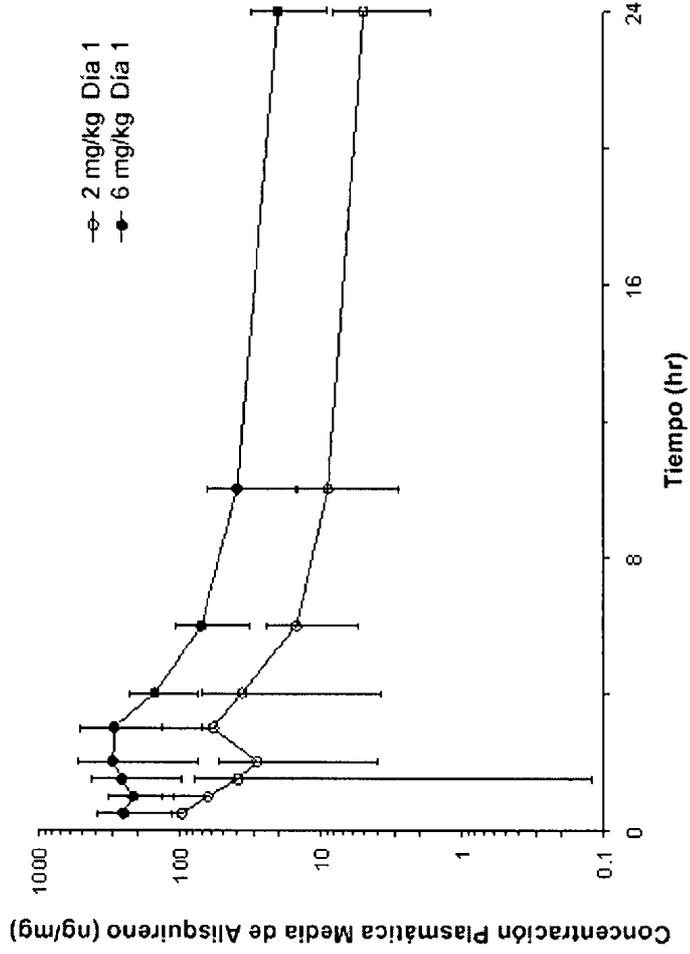


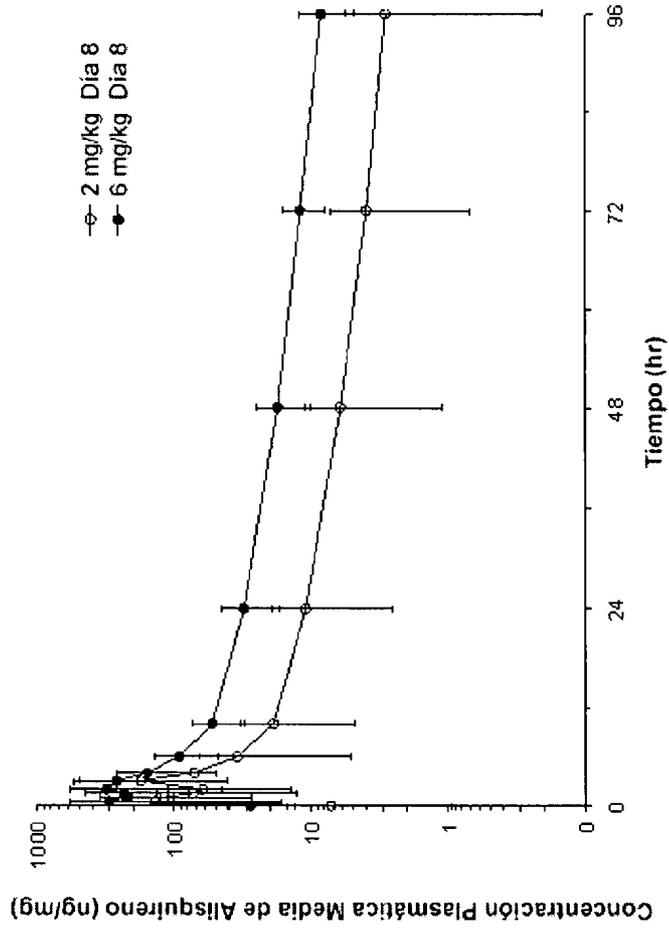
FIG. 7

**Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9 para 2 mg/kg; n = 10 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en el Día 1**



**FIG. 8**

**Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9 para 2 mg/kg; n = 10 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en el Día 8**



**FIG. 9**

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3) contra el tiempo para la dosis de 2 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

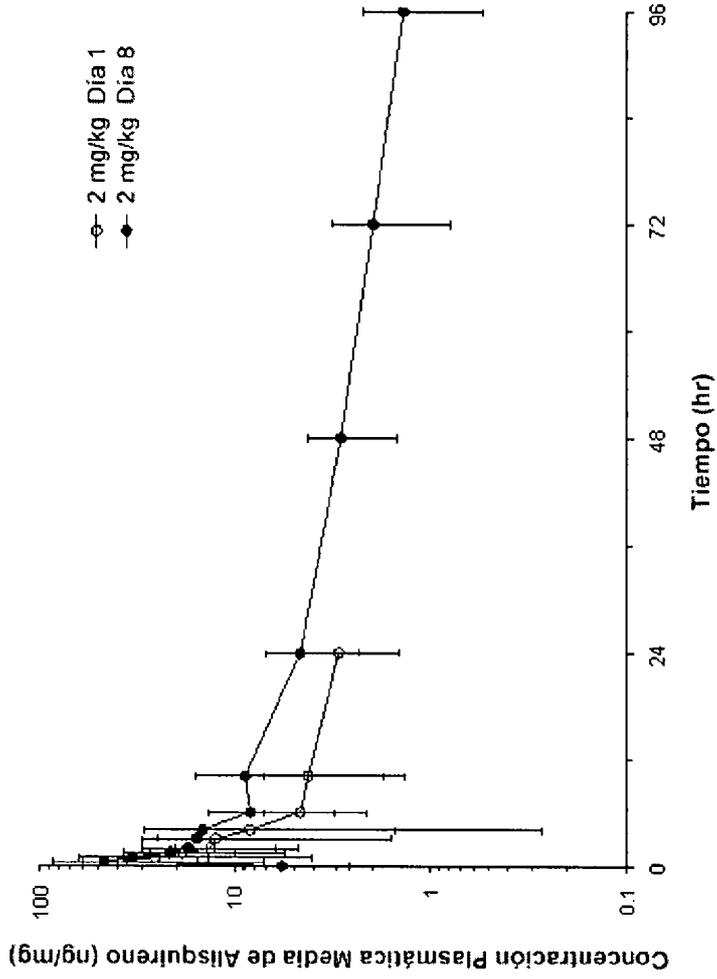


FIG. 10

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 2) contra el tiempo para la dosis de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

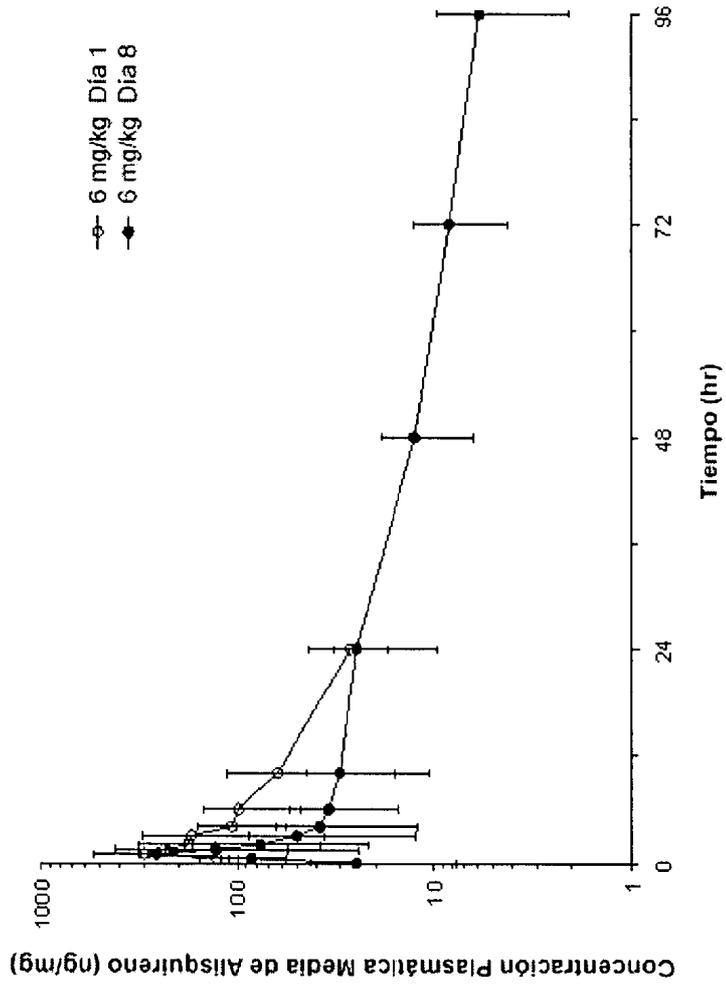


FIG. 11

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3 para 2 mg/kg; n = 2 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad en el Día 1

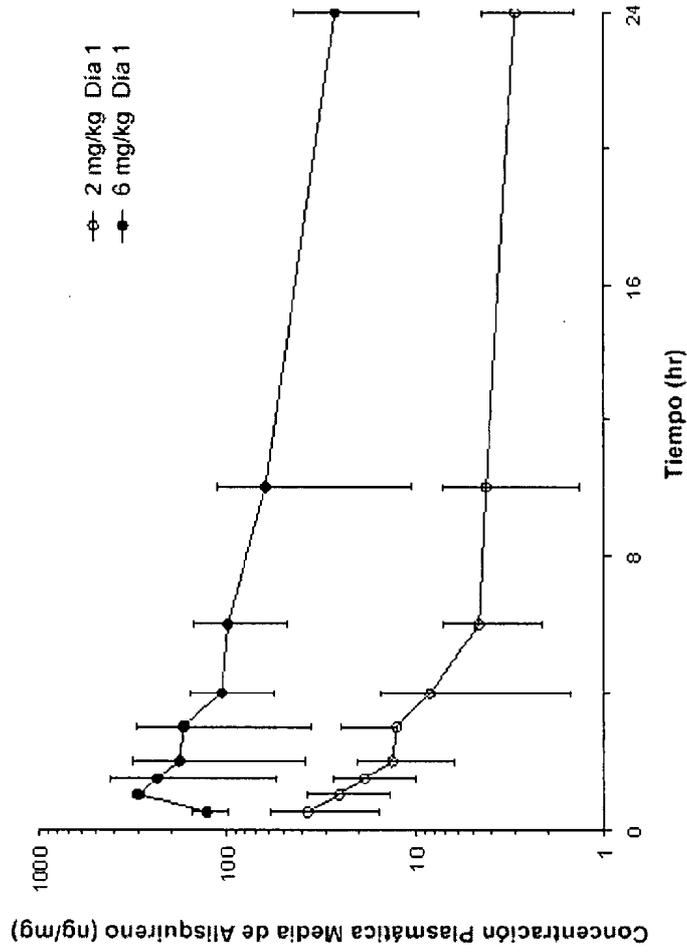


FIG. 12

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3 para 2 mg/kg; n = 2 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad en el Día 8

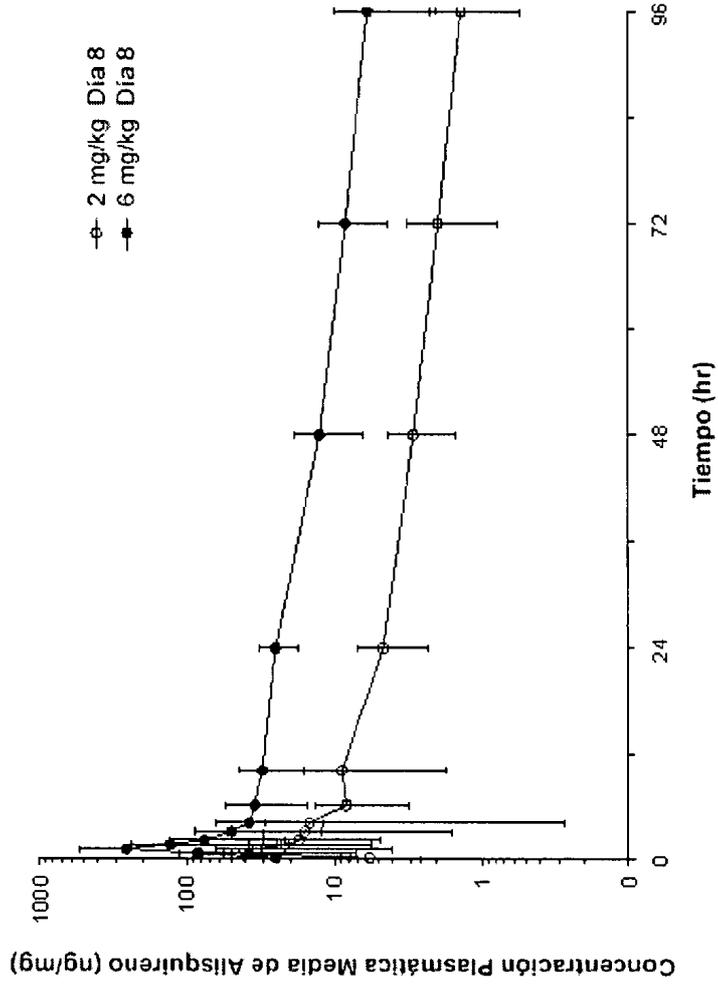


FIG. 13