

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 514**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/216 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2008** **E 08848154 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.03.2015** **EP 2217205**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de doble acción basadas en superestructuras de antagonista/bloqueador de receptores de angiotensina (ARB) y receptor de endopeptidasa neutra (NEP)**

30 Prioridad:

06.11.2007 US 985668 P

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

26.05.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AL-FAYOUMI, SULIMAN;
HU, JIAHUI;
KUMARAPERUMAL, NATRAJAN;
ROYCE, ALAN EDWARD;
RUEGGER, COLLEEN y
ZANNOU, ERIKA AINA

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 536 514 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

Composiciones farmacéuticas de doble acción basadas en superestructuras de antagonista/bloqueador de receptores de angiotensina (ARB) y receptor de endopeptidasa neutra (NEP)

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende un agente terapéutico, por ejemplo, LCZ696. Esta composición farmacéutica puede ser preparada mediante un procedimiento de formulación en seco como un procedimiento de compresión o compactación directa para formar una forma de dosificación oral sólida.

Antecedentes de la invención

- 10 Al angiotensina II es una hormona que provoca que los vasos sanguíneos se contraigan, lo que puede dar lugar a hipertensión y tensión sobre el corazón. Esta hormona interacciona con receptores específicos en la superficie de células dianas. Han sido identificados hasta ahora dos subtipos de receptores para angiotensina II, por ejemplo, AT1 y AT2. En los últimos tiempos, se ha hecho un gran esfuerzo para identificar sustancias que se unan al receptor AT1. Los bloqueadores de receptores de angiotensina (ARBs, antagonistas de angiotensina II) evitan que la
- 15 angiotensina II se una a sus receptores en las paredes de los vasos sanguíneos, reduciendo así la presión sanguínea. Debido a la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas pueden ser usados, por tanto, como anti-hipertensores o para el tratamiento del fallo cardíaco congestivo, entre otras indicaciones.

- La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; atriopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que se escinde de una diversidad de sustratos péptidos en el lado de amino de residuos hidrófobos [véase
- 20 *Pharmacol Rev*, Vol. 45, pág. 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero sin limitación, péptido natriurético atrial (ANP, también conocido como ANF), péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1 y sustancia P. El ANP es un potente agente vasodilatador y natriurético [véase la publicación *J Hypertens*, Vol. 19, pág. 1923 (2001)]. La infusión de ANP en sujetos normales dio lugar a una mejora considerable y reproducible de la natriuresis y diuresis, incluidos aumentos de la excreción fraccionada
- 25 de sodio, caudal urinario y grado de filtración glomerular [véase la publicación *J Clin Pharmacol*, Vol. 27, pág. 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una corta semivida en circulación y el NEP en las membranas de la corteza renal se ha mostrado que es la enzima principal responsable de degradar este péptido [véase la publicación *Peptides*, Vol. 9, pág. 173 (1988)]. Por tanto, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deben aumentar los niveles en plasma de ANP y, por tanto, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

- 30 Aunque hay sustancias, como los bloqueadores de receptores de angiotensina e inhibidores de endopeptidasas, que pueden ser útiles en la regulación de la hipertensión, la hipertensión esencial es una enfermedad poligénica y no siempre es adecuadamente controlada mediante una monoterapia. Aproximadamente 333 millones de adultos en los países económicamente desarrollados y aproximadamente 65 millones de estadounidenses (1 de cada 3 adultos) tenían una presión sanguínea elevada en el año 2000 [véanse las publicaciones *Lancet*, Vol. 365, pág. 217 (2005); e
- 35 *Hypertension*, Vol. 44, pág. 398 (2004)]. La enfermedad vascular de hipertensión prolongada e incontrolada conduce finalmente a una diversidad de cambios patológicos en los órganos dianas, como el corazón y el riñón. La hipertensión sostenida puede conducir también a una aparición aumentada de apoplejía.

- Un compuesto o combinación de acción dual, en particular un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, o un profármaco relacionado o, en particular, un complejo supramolecular de dos
- 40 agentes activos con diferentes mecanismos de acción, a saber, un antagonista de receptor de angiotensina y un inhibidor de endopeptidasa neutra, han sido descritos en las solicitudes de patentes de EE.UU. nº 60/735.093, presentada el 9 de noviembre de 2005; 60/735.541 presentada el 10 de noviembre de 2005; 60/789.332 presentada el 4 de abril de 2006 y 60/822.086, presentada el 11 de agosto de 2006 y en la publicación internacional nº 29/2007/056546. Estos complejos supramoleculares pueden ser usados para el tratamiento de pacientes con diversas
- 45 enfermedades cardiovasculares y/o renales.

Un agente terapéutico particularmente útil es el complejo supramolecular [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio, también conocido como LCZ696.

- 50 Hay una necesidad de formar este complejo supramolecular en forma de composiciones farmacéuticas, especialmente formas de dosificación oral sólidas, de forma que puedan las ventajas terapéuticas de los compuestos puedan ser suministradas a un paciente que lo necesita. Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral ilustrativa que pueda ser ingerida por un paciente.

- Ha habido un uso extendido de comprimidos desde la última parte del siglo diecinueve y la mayoría de las formas de dosificación oral sólidas son comercializadas como comprimidos. Las razones principales de la popularidad de las
- 55 comprimidos como forma de dosificación son la simplicidad, bajo coste y la velocidad de producción. Otras razones incluyen la estabilidad del producto del fármaco, conveniencia en el envasado, transporte y suministro. Para el paciente, los comprimidos ofrecen facilidad de administración, facilidad de dosificación exacta, compacidad, portabilidad y suavidad de sabor.

La formulación de compuestos de acción dual como los complejos supramoleculares no es trivial, ya que las técnicas de formulación típicas tienen un efecto negativo sobre la sustancia del fármaco que conducen, por ejemplo, a un amorfismo y/o disociación aumentados de los componentes del compuesto de acción dual. En general, se debe evitar exponer el agente terapéutico durante la formulación a la humedad, calor excesivo y/o fuerzas de cizallamiento elevados. Esto pueden plantear un cierto número de aspectos y dificultades de formulación que es necesario no abordar.

Sumario de la invención

La presente invención se dirige a formas de dosificación oral sólidas para compuestos farmacéuticos que contienen un agente terapéutico, especialmente un complejo supramolecular. En un aspecto de la presente invención, el complejo supramolecular abordado es un compuesto de acción dual. Un compuesto o combinación de acción dual se dirige a un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, o profármaco relacionado o, en particular, un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, a saber, un antagonista de receptores de angiotensina y un inhibidor de endopeptidasa neutra. En otro aspecto de la presente invención el complejo supramolecular abordado es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)-butirato]hemipentahidrato de trisodio. Se encontró que con esta formulación, se conseguía un perfil de liberación muy diferente al de los dos componentes valsartán y éster de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico solo. En particular, la formulación ofrece una exposición mejor y, por tanto, menor biodisponibilidad que el valsartán. Estas ventajas inesperadas ofrecen la posibilidad de preparar composiciones farmacéuticas con dosis nuevas y más bajas del agente terapéutico. Las formulaciones farmacéuticas que contienen un agente terapéutico, especialmente un complejo supramolecular, pueden ser elaboradas mediante un procedimiento de formulación en seco como una compresión directa o un procedimiento de compactación con rodillos. Por tanto, otro aspecto de la presente invención es una forma de dosificación oral sólida elaborada mezclando el agente terapéutico con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y posteriormente comprimir directamente la mezcla con una instalación adecuada, como una prensa de comprimidos, o compactar la mezcla con una instalación adecuada, como un compactador de rodillos.

Breve descripción de los dibujos

Los dibujos que se acompañan, que son incorporados y constituyen una parte de la memoria descriptiva, ilustra una ejemplo de realización de la presente invención.

La FIG. 1 muestra un gráfico que expone los perfiles de disolución *in vitro* de 5 mg y 50 mg de comprimidos directamente comprimidos de un complejo supramolecular de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)-butirato]hemipentahidrato de trisodio.

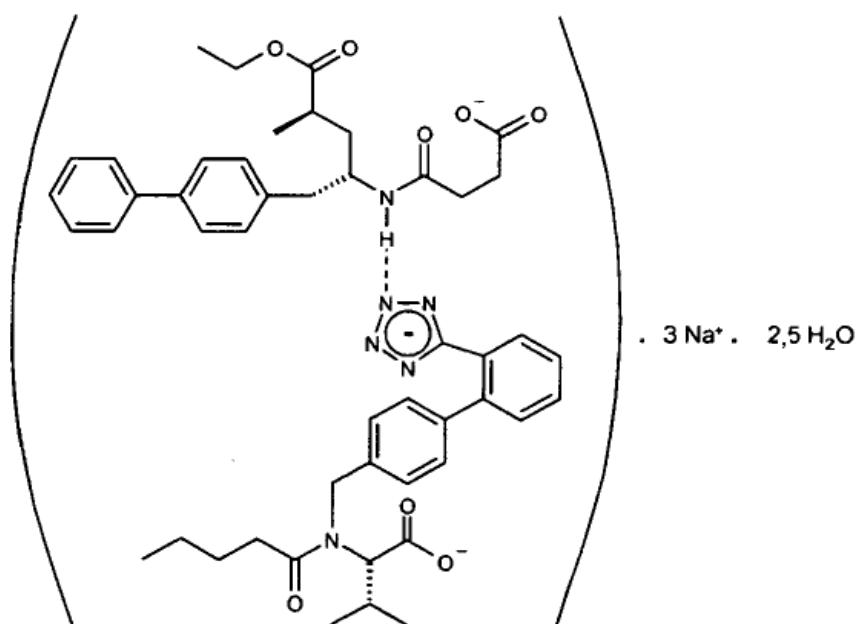
La FIG. 2 muestra un gráfico que expone los perfiles de disolución *in vitro* de comprimidos revestidos compactados con rodillos de 100, 200 y 400 mg de un complejo supramolecular de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)-butirato]hemipentahidrato de trisodio a pH 6,8.

La FIG. 3 muestra un gráfico un gráfico que expone el perfil de disolución *in vitro* de comprimidos revestidos compactados con rodillos de 400 mg de un complejo supramolecular de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)-butirato]hemipentahidrato de trisodio a pH 4,5.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un agente terapéutico. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser elaboradas mediante un procedimiento de compresión directa o, preferentemente, de compactación con rodillos que da lugar a comprimidos farmacéuticamente aceptables.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión "agente terapéutico" se refiere al complejo supramolecular [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)-butirato]hemipentahidrato de trisodio, como se muestra en la siguiente representación simplificada:



El agente terapéutico anterior comprende un antagonista de receptor de angiotensina, un inhibidor de endopeptidasa neutro (NEPi) y un catión, es decir, Na. Este agente terapéutico está descrito en detalle con respecto a su preparación y sus características en el documento WO 2007/056546. Este agente terapéutico es un “compuesto de acción dual” que está destinado a describir un compuesto que tiene dos modos diferentes de acción de forma simultánea, es decir, uno es el bloqueo de receptores de angiotensina que resulta del resto molecular ARB del compuesto y el otro es la inhibición de endopeptidasa neutra que resulta del resto molecular de NEPi del compuesto. El agente terapéutico puede estar presente en la composición farmacéutica en un intervalo de aproximadamente 4% a aproximadamente 90%, como de 4% a 60% por peso de la composición.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “complejo supramolecular” está destinado a describir una interacción entre dos agentes farmacéuticamente activos, los cationes y cualquier otra entidad presente como un disolvente, en particular agua, por medio de enlaces no covalentes intermoleculares entre ellos. Esta interacción conduce a una asociación de las especies presentes en el complejo supramolecular que distingue este complejo de una mezcla física de especies.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “composición farmacéutica” significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable que va a ser administrado a un mamífero, por ejemplo, un ser humano, con el fin de tratar enfermedades dependientes de quinasas. Una composición farmacéutica particularmente útil que resulta de la presente invención es un comprimido farmacéuticamente aceptable.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a los compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que son, dentro del alcance de un criterio médico prudencial, adecuados para estar en contacto con tejidos de mamíferos, especialmente seres humanos, sin excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica y otras complicaciones problemáticas de forma compatible con una relación beneficio/riesgo razonable. Con respecto a un comprimido farmacéuticamente aceptable, la expresión abarca también un perfil de disolución *in vitro* aceptable.

La concentración a la que el agente terapéutico en la composición está presente en una cantidad terapéuticamente eficaz dependerá de las velocidades de absorción, inactivación y excreción del agente terapéutico así como de otros factores conocidos por un experto en la técnica. Además, debe apreciarse que los valores de la dosificación variarán también con la gravedad del estado que va a ser aliviado. Debe entenderse adicionalmente que para cualquier receptor particular, los regímenes de dosificación específicos deben ser ajustados a lo largo del tiempo según la necesidad individual y el criterio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de las composiciones farmacéuticas. El compuesto terapéutico puede ser administrado una vez o puede ser dividido en un cierto número de dosis más pequeñas que van a ser administradas a intervalos variables de tiempo. Por tanto, una cantidad terapéuticamente apropiada es conocida por un experto en la técnica.

Por ejemplo, la dosis unitaria del agente terapéutico estará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1000, como de 40 a 400 mg (por ejemplo, 100 mg, 200 mg o 400 mg por día). Alternativamente, se pueden proporcionar dosis más bajas, por ejemplo, dosis de 0,5 a 100 mg; 0,5 a 50 mg o 0,5 a 20 mg por día. En el caso presente, se encontró inesperadamente que el componente de valsartán, cuando es suministrado en la forma del compuesto de acción dual, de forma que el complejo supramolecular tiene una mayor exposición y, por

tanto, una biodisponibilidad superior que el valsartán en sí mismo.

Por lo tanto, es posible disminuir la dosis con respecto al componente de valsartán. Específicamente, los dosis típicas de valsartán de la formulación Diovan® son de 80 mg, 160 mg y 320 mg. Dado que el compuesto de acción dual como el complejo supramolecular comprende los componentes valsartán y éster etílico de ácido N-(3-carboxi-1-oxopropil)-(4S)-p-fenilfenilmetil)-4-amino-2R-metilbutanoico, que tienen ambos un peso molecular muy similar, en una relación 1:1, no se puede prever que una dosis de 100 mg, 200 mg y 400 mg del compuesto de acción dual correspondan a 80 mg, 160 mg y 320 mg de una dosis única de valsartán de la formulación Diovan®, respectivamente, basada en la exposición.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “liberación inmediata” se refiere a la liberación rápida de la mayoría del compuesto terapéutico, por ejemplo, más de aproximadamente 50%, aproximadamente 55%, aproximadamente 60%, aproximadamente 65%, aproximadamente 70%, aproximadamente 75%, aproximadamente 80% o aproximadamente 90% en un tiempo relativamente corto, por ejemplo, en 1 hora, 40 minutos, 30 minutos o 20 minutos después de una ingestión oral. Las condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata son una liberación de al menos igual a aproximadamente un 80% del compuesto terapéutico en treinta minutos después de una ingestión oral. Las condiciones particulares de liberación inmediata para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o conocidas por un experto en la técnica. El perfil de liberación inmediata puede ser determinado a partir de un ensayo de disolución *in vitro*.

El término “disolución”, como se usa en la presente memoria descriptiva, se refiere a un procedimiento mediante el cual una sustancia sólida, en este caso los ingredientes activos, es dispersada en forma molecular en un medio. La velocidad de disolución de los ingredientes activos de la combinación de dosis fija oral farmacéutica de la invención se define mediante la cantidad de sustancia de fármaco que entra en por unidad de tiempo bajo condiciones estándar de superficie interfacial líquido/sólido, temperatura y composición del disolvente. La velocidad de disolución es medida mediante métodos estándar conocidos por el experto en la técnica, véase el procedimiento armonizado expuesto en las farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los fines de esta invención, el ensayo para medir la disolución de los ingredientes activos individuales se realiza siguiendo la farmacopea USP <711> a pH 6,8 usando un elemento agitador de paletas a 75 rpm como se especifica. El medio de disolución es preferentemente un tampón, normalmente un tampón de fosfato, especialmente uno como se describe en el ejemplo de “ensayo de disolución”.

Consecuentemente, la presente invención proporciona preferentemente formas de dosificación oral sólidas que suministran una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en las que la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro*, medido mediante el método de paletas USP a aproximadamente 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato 0,05 M a pH 6,8 y a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, de forma que, después de 10 minutos es liberado desde una media de aproximadamente 10% hasta una media de aproximadamente 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de 20 minutos es liberado desde una media de aproximadamente 30% hasta una media de aproximadamente 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, después de 30 minutos es liberado desde una media de aproximadamente 40% hasta una media de aproximadamente 100% (en peso) de ácido de libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Además, la presente invención proporciona preferentemente formas de dosificación oral sólidas que suministran una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en que la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro*, cuando es medido mediante el método de paletas UPS a aproximadamente 75 rpm y 1000 ml de tampón de fosfato a pH 4,5 y a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, tal como después de 10 minutos, es liberado desde una media de aproximadamente 20% hasta una media de aproximadamente 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y después de 30 minutos, es liberado desde una media de aproximadamente 40% hasta una media de aproximadamente 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En una realización de la presente invención, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 100 mg por forma de dosificación unitaria, y la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 10 minutos es liberado una media de aproximadamente 50% de ácido libre de valsartán, después de 20 minutos es liberado una media de aproximadamente 85% de ácido libre de valsartán, después de 30 minutos es liberado una media de aproximadamente 95% de ácido libre de valsartán. En otra realización, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 200 mg por forma de dosificación unitaria y la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 10 minutos, es liberado una media de aproximadamente 50% de ácido libre de valsartán, después de 20 minutos es liberado una media de aproximadamente 85% de ácido libre de valsartán, después de 30 minutos es liberado una media de aproximadamente 95% de ácido libre de valsartán. Todavía, en otra realización, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 40 mg por forma de dosificación unitaria y la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 10 minutos es liberado una media de aproximadamente 50% de ácido libre de valsartán, después de 20 minutos es liberado una media de aproximadamente 85% de ácido libre de valsartán, después de 30 minutos, es liberado una media de aproximadamente 95% de ácido libre de valsartán. Todavía, en otra realización, el agente terapéutico está presente en una cantidad de aproximadamente 400 mg por forma de dosificación unitaria y la forma de dosificación oral

exhibe un perfil de disolución *in vitro* tal que después de 10 minutos es liberado una media de aproximadamente 40% de ácido libre de valsartán, después de 20 minutos es liberado una media de aproximadamente 70% de ácido libre de valsartán y después de 30 minutos es liberado una media de aproximadamente 90% de ácido libre de valsartán.

La dosis exacta del agente terapéutico y la formulación particular que va a ser administrada depende de un cierto número de factores, por ejemplo, el estado que va a ser tratado, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad del agente activo requerida y su velocidad de liberación pueden ser determinados sobre la base de técnicas *in vitro* o *in vivo* conocidas, que determinan cuánto tiempo la concentración de un agente activo particular en el plasma sanguíneo permanece a un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

Sorprendentemente, se encontró que el perfil de PK/PD obtenido con la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, relativa a ácido libre de valsartán, es muy distinta de la formulación única que contiene solo valsartán, en particular la formulación Dioavan[®]. Este perfil farmacocinético y farmacodinámico muy distinto y único de ácido libre de valsartán a continuación de la administración del producto terapéutico mostró una biodisponibilidad oral sustancialmente mejorada (~1,4 a 1,6 veces, en particular 1,6 veces) y una tendencia a una aparición más rápida ($t_{\max}$ $1,8 \pm 0,3$ h que la que sigue a la administración de valsartán en la forma de formulación Diovan[®] (aprox. $t_{\max}$ 2,6 h). Conjuntamente, este perfil farmacocinético y farmacodinámico de la presente forma de dosificación del agente terapéutico apoyan el desarrollo adicional del tratamiento mejorado de enfermedades cardiovasculares.

Consecuentemente, la presente invención proporciona formas de dosificación oral sólidas que suministran una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, en que la forma de dosificación oral proporciona una velocidad elevada de absorción de ácido libre de valsartán con un $t_{\max}$ de 1 a 2,2 h a continuación de la administración de una dosis única de dicha forma de dosificación. Más específicamente, puede ser observado un $t_{\max}$ de 1,4 a 2,0 h. Esto está en fuerte contraste con la velocidad de absorción de valsartán a continuación de la administración de Diovan[®] en la que se observa un $t_{\max}$ de 2,5 a 4,0 h, más específicamente, 2,8 a 3,0 h. Por ejemplo, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 200 mg de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio, o una cantidad respectiva de ácido libre de valsartán, y un medio portador, proporcionando dicha forma de dosificación un $t_{\max}$ de ácido libre de valsartán de 1,5 a 1,9 h a continuación de la administración de una dosis única de dicha forma de dosificación.

Además, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de un ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, en que la forma de dosificación oral proporciona una exposición en plasma media normalizada por la dosis (AUC_{0-24}) de 230 a 400 ng·h/ml/equivalente-mg a continuación de la administración de una dosis única de dicha forma de dosificación. Más específicamente, puede ser observada una exposición media geométrica normalizada con la dosis AUC_{0-24} de 270 a 302 ng·h/ml/equivalente-mg. La exposición correspondiente observada con la administración de valsartán en la forma de Diovan[®] es mucho más baja. Consecuentemente, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que suministra una cantidad terapéuticamente eficaz de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, con una biodisponibilidad relativa media de 140 a 185%, como de 150 a 165%, en comparación con valsartán a continuación de la administración de Diovan[®]. Por ejemplo, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 200 mg de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio, o una cantidad respectiva de ácido libre de valsartán, y un medio portador, proporcionando dicha forma de dosificación una exposición en plasma media (AUC_{0-24}) de 16.000 a 18.000, como 16.970 ng·h/ml a continuación de la administración de una dosis única de dicha forma de dosificación.

Por tanto, con la forma de dosificación oral sólida de la presente invención, se puede conseguir no solamente una mayor velocidad de absorción, sino también un mayor alcance de absorción que con Diovan[®]. Estas propiedades farmacocinéticas se espera que conduzcan a ventajas terapéuticas sobre la administración de valsartán por sí mismo.

La forma de dosificación oral sólida anteriormente mencionada comprende resto de valsartán o una sal del mismo y ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carboxipropionilamino)-2-metil-petanoico o éster etílico de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carboxipropionilamino)-2-metil-petanoico o una sal del mismo.

El término "restos" significa que el componente está presente como tal o, preferentemente, en la forma de un complejo supramolecular. Lo más preferentemente, la forma de dosificación oral sólida comprende [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio, lo que significa que ambos restos están presentes en una molécula o complejo supramolecular de acción dual.

Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término "excipiente" se refiere a un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable que es usado en la elaboración de formas de dosificación oral sólidas. Ejemplos de

categorías de excipientes incluyen, pero sin limitación, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, adyuvantes de flujo, estabilizadores, materiales de carga y diluyentes. Los excipientes pueden mejorar las características de tratamiento de la formulación farmacéutica, es decir, hacer que la formulación sea más adecuada para una compresión directa aumentando la capacidad de flujo y/o la cohesión.

5 Como se usa en la presente memoria descriptiva, la expresión “compresión directa” se refiere al procedimiento general de comprimir directamente los ingredientes en la formulación farmacéutica (es decir, agente terapéutico y excipientes) sin alterar las propiedades físicas y químicas del agente terapéutico. El agente terapéutico, junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables, en la forma de polvos, se combinan en un aparato de bajo cizallamiento, por ejemplo, una mezcladora de tambores gemelos. La composición combinada se introduce seguidamente en una matriz y se comprime directamente en su interior mediante un punzón. Una prensa para comprimidos, por ejemplo, puede realizar esta etapa de compresión. Los excipientes útiles en un procedimiento de compresión directa incluyen, pero sin limitación, materiales de carga, aglutinantes, lubricantes y adyuvantes de flujo. La compresión directa es particularmente adecuada para una forma de dosificación oral sólida que tenga una resistencia de 0,5 a 200 mg del agente terapéutico.

15 Como se usa en la presente memoria descriptiva, el término “compactación” se refiere al procedimiento general de granulación en seco para formar un comprimido (por ejemplo, golpeteo o compactación con rodillos). Los agentes terapéuticos y los excipientes farmacéuticamente aceptables se preparan en forma de lingotes (como en el golpeteo) o cintas (como en la compactación con rodillos). El procedimiento de compactación con rodillos densifica el polvo separando cualquier contenido de aire. El material densificado es seguidamente reducido a un tamaño de gránulos uniforme y posteriormente es comprimido. Excipientes útiles en un procedimiento de compactación con rodillos incluyen, pero sin limitación, materiales de carga, aglutinantes, lubricantes, disgregantes y adyuvantes de flujo. La compactación con rodillos es particularmente adecuada para una forma de dosificación oral que tenga una resistencia de 50 a 800 mg del agente terapéutico.

25 Se ha encontrado que la compactación con rodillos ofrece ventajas particulares para dosis más elevadas, para proporcionar el agente terapéutico en un tamaño de comprimidos adecuado sin comprometer la calidad de la sustancia del fármaco. Especialmente, el amorfismo excesivo así como la separación de los componentes del compuesto de acción dual pueden ser minimizados o evitados.

30 Una forma de dosificación oral sólida según la invención comprende aditivos convencionales para la forma de dosificación en cuestión. Pueden ser usados adyuvantes de granulación, comúnmente usados en la formulación de comprimidos, y se puede hacer referencia a la extensa bibliografía sobre la materia, véase en particular la publicación Fiedler's “Lexicon der Hilfsstoffe”, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996, que se incorpora como referencia a la presente memoria descriptiva. Estos incluyen, pero sin limitación, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, adyuvantes de flujo, agentes estabilizantes, materiales de carga o diluyentes, tensioactivos y similares.

35 Ejemplos de disgregantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones, arcillas, celulosas, alginatos, gomas, polímeros reticulados, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo, POLYPLASDONE XL de la empresa International Specialty Products (Wayne, NJ); carboximetilcelulosa de sodio reticulada o croscarmelosa de sodio, por ejemplo, AC-DI-SOL de la empresa FMC; y carboximetilcelulosa de calcio reticulada; ; polisacáridos de soja y goma guar, lo más preferentemente polivinilpirrolidona reticulada o crospovidona. El disgregante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 0% a aproximadamente 65%, por ejemplo, de aproximadamente 1% a aproximadamente 40% (por ejemplo, de aproximadamente 0,05% a aproximadamente 10%) por peso de la composición (antes de un revestimiento opcional).

45 Ejemplos de aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, almidones, celulosa y sus derivados, por ejemplo, celulosa microcristalina, por ejemplo, VICEL PH de la empresa FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropil-celulosa, en particular hidroxipropil-celulosa con baja sustitución, por ejemplo, hidroxipropil-celulosa que tiene un contenido de hidroxipropilo de 5 a 16% en peso y un PM de 80.000 a 1.150.000, más particularmente de 140.000 a 850.000, como LH21, hidroxietil-celulosa e hidroxipropilmetil-celulosa, METHOCEL de la empresa Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa, dextrosa, jarabe de maíz, polisacáridos y gelatina, lo más preferentemente celulosas como hidroxipropil-celulosa, en particular hidroxipropil-celulosa con baja sustitución. El aglutinante puede estar presente en una concentración de aproximadamente 1 a aproximadamente 60%; por ejemplo, de 5% a aproximadamente 40% en peso de la composición, en particular de 10% a aproximadamente 40% en peso de la composición (antes de un revestimiento opcional), si se emplean métodos de compresión directa, o de 5% a aproximadamente 30% en peso de la composición (antes de un revestimiento opcional) si se emplea compactación con rodillos. Aunque algunos de los excipientes podrían ser considerados también como disgregantes, para los fines de la presente invención se toman solamente como aglutinantes.

55 Ejemplos de materiales de carga farmacéuticamente aceptables y diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, azúcar refinada, azúcar comprensible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, en particular Cellulose MK GR, celulosa en polvo, sorbitol y sacarosa, en particular celulosa microcristalina. El material de carga puede estar presente en una concentración de aproximadamente 4% a aproximadamente 60%, por ejemplo, de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de la composición (antes de un revestimiento opcional).

Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y adyuvantes de flujo farmacéuticamente aceptables

incluyen, pero sin limitación, sílice coloidal, trisilicato de magnesio, almidones, talco, fosfato de calcio tribásico, estearato de magnesio, estearato de aluminio, estearato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, polietilenglicol, celulosa en polvo, behenato de glicerilo, ácido esteárico, aceite de ricino hidrogenado, monoestearato de glicerilo y estearil-fumarato de sodio. El adyuvante de flujo puede estar presente en una concentración de 0% a 10%, como hasta 2%, por ejemplo, aproximadamente 0,1% (antes de un revestimiento opcional). El lubricante puede estar presente en una cantidad de 0% a 5%, por ejemplo, de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 5% (antes de un revestimiento opcional).

Es una característica de las formas de dosificación oral sólidas presentes preferidas que contienen solo una cantidad relativamente pequeña de aditivos, dado el elevado contenido de agente activo. Esto hace posible la producción de formas de dosificación unitaria físicamente pequeñas. La cantidad total de aditivos en una dosificación unitaria dada puede ser de aproximadamente 65% o menos en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral sólida (antes de un revestimiento opcional), más particularmente de aproximadamente 55% o menos. Preferentemente, el contenido de aditivos está en el intervalo de aproximadamente 35 a 55% en peso, más particularmente 40 a 45% en peso.

Las cantidades absolutas de cada aditivo y las cantidades relativas respecto a otros aditivos depende análogamente de las propiedades deseadas de la forma de dosificación sólida y pueden ser escogidas también por el experto en la técnica mediante experimentación rutinaria sin complicaciones excesivas. Por ejemplo, la forma de dosificación oral sílice puede ser escogida para exhibir una liberación acelerada y/o retardada del agente activo con o sin un control cuantitativo de la liberación de agente activo.

Por tanto, cuando se desea una liberación acelerada, por ejemplo, una liberación de aproximadamente 90% en diez minutos, más particularmente un período de cinco minutos, un disgregante como polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo los productos conocidos bajo las marcas registradas Polypasdone® LX o Kollidon® CL, que tiene en particular un peso molecular por encima de 1.000.000, más particularmente que tiene una distribución del tamaño de partículas de menos de 400 micrómetros o menos de 74 micrómetros, o aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúan una rápida disgregación del comprimido en presencia de agua, por ejemplo, los denominados comprimidos efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, normalmente ácido cítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono químicamente combinado, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.

No obstante, si se desea una liberación retardada, se puede emplear una tecnología de revestimiento granular, sistemas de matrices de cera, comprimidos de matrices polímeras o revestimientos polímeros convencionales en la técnica.

El control cuantitativo de la liberación del agente activo se puede conseguir mediante técnicas convencionales conocidas en el estado de la técnica. Estas formas de dosificación son conocidas como sistemas osmóticos orales (OROS), comprimidos revestidos, comprimidos de matriz, comprimidos revestidos por compresión, comprimidos multicapas y similares.

En una forma de dosificación oral sólida el agente activo consiste completamente en el compuesto de acción dual [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio y los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, crospovidona, estearato de Mg, Ca o Al, sílice coloidal anhidra y talco. Las cantidades de aditivo empleadas dependerán de cuánto agente activo va a ser usado. El estearato, por ejemplo, estearato de Mg, es empleado preferentemente en cantidades de 1,0 a 6,0% en peso, por ejemplo, 1,5% a 4,0% en peso (antes de un revestimiento opcional). No obstante, la sílice es empleada preferentemente en una cantidad de 0,1 a 2,0% en peso. La celulosa microcristalina está presente preferentemente en una cantidad de 10 a 30%, por ejemplo, 20-21%. La crospovidona está presente preferentemente en una cantidad de 1 a 20%, más preferentemente 5 a 15%, por ejemplo, 8-10%.

Las formas de dosificación orales sólidas según la presente invención pueden estar en la forma de grageas, en cuyo caso la forma de dosificación sólida está provista con un revestimiento, normalmente un azúcar, goma laca u otro revestimiento de película completamente convencional en la técnica. Debe prestarse atención a los numerosos métodos de revestimiento conocidos empleados en la técnica, por ejemplo, revestimiento por pulverización en un lecho fluidizado, por ejemplo, mediante métodos conocidos usando un aparato disponible en la empresa Aeromatic, Glatt, Wurster o Hüttlin, en una bandeja preformada mediante el método de Accela Cota, o el método de revestimiento de la espada sumergida. Los aditivos comúnmente usados en el montaje son empleados en estos métodos.

La invención proporciona en otro de sus aspectos un procedimiento para preparar una forma de dosificación oral sólida como se describió con anterioridad. Esta forma de dosificación oral sólida puede ser producida tratando la composición final definida con anterioridad en cantidades apropiadas, para proporcionar formas de dosificación unitarias.

En una realización, se proporciona un procedimiento para preparar formas de dosificación oral sólidas como se describió con anterioridad, que comprende las etapas de

(a) mezclar un compuesto de acción dual con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una combinación;

(b) comprimir directamente dicha combinación en una forma de dosificación oral sólida.

Una realización preferida adicional de la presente invención es un procedimiento para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida según la presente invención para las dosis más elevadas del compuesto de acción dual. Esta forma de dosificación oral sólida puede ser preparada mediante el siguiente método, que comprende las etapas de mezclar un compuesto de acción dual con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una combinación; compactar, tal como una compactación con rodillos, dicha mezcla; opcionalmente mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales y comprimir la combinación final en una forma de dosificación oral sólida.

Más particularmente, dicho método comprende las etapas de

(a) tamizar un compuesto de acción dual y excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material tamizado;

(b) combinar el material tamizado para formar un material combinado;

(c) compactar, como mediante compactación con rodillos, el material combinado para formar un material compactado;

(d) triturar el material compactado para formar un material triturado denominado el granulado;

(e) opcionalmente, combinar el material triturado con una fase externa, es decir, con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla final;

(f) comprimir la combinación final para formar un comprimido y

(g) opcionalmente, aplicar una capa de película con el fin de obtener los comprimidos revestidos con la película.

El procedimiento se lleva a cabo en ausencia de agua, es decir, es un método de compresión en seco. La humedad relativa es preferentemente < 55%. La temperatura es preferentemente la temperatura ambiente (20-25°C) puede ser aumentada hasta 65°C, como hasta 40°C. Estas condiciones son preferidas para evitar la descomposición en los componentes individuales o el amorfismo del agente terapéutico.

La compactación para formar el material comprimido requiere la compactación de los componentes triturados en seco. La compactación se puede llevar a cabo usando una técnica de golpeteo o, preferentemente, la compactación con rodillos. El aparato de compactación con rodillos es convencional y utiliza esencialmente dos rodillos en los que cada rodillo está dirigido hacia el otro. Un cilindro hidráulico fuerza uno de los rodillos contra el otro para ejercer una fuerza de compactación contra las partículas trituradas alimentadas en el compactador de rodillos a través de un sistema transportador de tornillo helicoidal. Se usa preferentemente una fuerza de compactación de 20 a 60 kN, más preferentemente 20 a 40 kN. Dentro de este intervalo de fuerzas de compactación, se ha encontrado sorprendentemente que el agente terapéutico puede ser formulado apropiadamente sin descomposición en los componentes individuales o amorfismo del agente terapéutico. La fuerza de compactación óptima particular depende del contenido de agente activo en cualquier formulación dada y, por lo tanto, depende también de la cantidad y la naturaleza de los aditivos presentes.

Fue sorprendente que a pesar de las fuerzas no covalentes relativamente débiles que mantienen juntos los componentes del agente terapéutico, las anteriores técnicas de formulación dejan intacto el agente terapéutico y permiten que métodos de preparación fiables proporcionen formas de dosificación oral sólidas adecuadas.

Los siguientes ejemplos son ilustrativos, pero no sirven para limitar el alcance de la invención descrita en la presente memoria descriptiva. Los ejemplos están concebidos solamente para sugerir un método de poner en práctica la presente invención.

Las cantidades de ingredientes, representados mediante porcentajes en peso de la composición farmacéutica, usados en cada ejemplo, se exponen en las respectivas tablas colocadas después de las respectivas descripciones.

Ejemplos 1 y 2

El agente terapéutico en este ejemplo es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio. La Tabla 1 muestra la formulación para los ejemplos 1 y 2 que tienen 5 mg y 50 mg de agente terapéutico, respectivamente.

Ingredientes	Función	Ejemplo 1 Porcentaje (%p/%p)	Ejemplo 2 Porcentaje (%p/%p)
agente terapéutico		4,7	9,4
celulosa microcristalina	material de carga	46,2	41,5
talco	adyuvante de flujo	4,3	4,3
hidroxipropilcelulosa con baja sustitución	aglutinante/disgregante	34,8	34,8
dióxido de silicio coloidal	adyuvante de flujo	0,4	0,4
crospovidona	disgregante	8,7	8,7
estearato de magnesio	lubricante	0,9	0,9
Total		100%	100%

El agente terapéutico se tamiza primero a través de un tamiz de malla 40. Se añaden al agente terapéutico celulosa microcristalina y crospovidona y la mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 20. La mezcla se combina seguidamente durante aproximadamente cien rotaciones en un mezclador de silos. La hidroxipropilcelulosa con baja sustitución y el dióxido de silicio coloidal se añaden seguidamente al mezclador de silos que se hace rotar seguidamente durante otras cien rotaciones. Seguidamente se añade talco a la mezcla y se mezcla en el silo. La adición final es de estearato de magnesio. La mezcla de polvos se comprime seguidamente en forma de un comprimido que pesa aproximadamente 115 mg para el Ejemplo 1 y aproximadamente 575 mg para el Ejemplo 2. Los perfiles de disolución de estos ejemplos a pH 6,8 se muestra en la Fig. 1.

10 Ejemplos 3 a 6

El agente terapéutico en este ejemplo es [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio. Las Tablas 2 y 3 muestran la formulación para los Ejemplos 3 a 6 que tienen 40 mg, 100 mg, 200 mg y 400 mg de agente terapéutico, respectivamente.

Ingredientes	mg/comp.
INTRAGRANULAR	
Agente terapéutico	45,4
Celulosa microcristalina	14
L-HPC (baja sustitución)	10
Crospovidona	4
Dióxido de silicio coloidal	0,4
Talco	0,8
Estearato de magnesio	1,4
EXTRAGRANULAR	
Crospovidona	3,2
Estearato de magnesio	0,8
Peso total del comprimido (mg)	80

Ingredientes	100 mg	200 mg	400 mg
	mg/comp.	mg/comp.	mg/comp.
INTRAGRANULAR			
LCZ696-ABA.001	107,8	215,6	431,2
Celulosa microcristalina (Celulosa MK GR)	40,2	80,4	160,8
L-HPC (baja sustitución)	25,0	50,0	100,0
Crospovidona	10,0	20,0	40,0
Dióxido de silicio coloidal	1,0	2,0	4,0
Talco	1,5	3,0	6,0
Estearato de magnesio	3,0	6,0	12,0
EXTRAGRANULAR			
Talco	0,5	1,0	2,0
Crospovidona	8,0	16,0	32,0
Estearato de Magnesio	3,0	6,0	12,0
Blanco Opadry	4,43	6,63	9,95
Amarillo Opadry	2,86	4,30	6,44
Rojo Opadry	0,65	0,98	1,47
Negro Opadry	0,06	0,09	0,14
Ganancia de peso por comprimido (mg)	8	12	18
Peso total del comprimido (mg)	208	412	818

- El estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal y celulosa microcristalina se tamizan primero a través de un tamiz de malla 30. La mezcla anterior, el agente terapéutico, la crospovidona y la hidroxipropilcelulosa con baja sustitución se combinan seguidamente durante aproximadamente 120 rotaciones en un mezclador de silos. Posteriormente, la combinación obtenida se tamiza a través de un tamiz de malla 30. La mezcla tamizada se combina seguidamente durante aproximadamente 120 rotaciones en un mezclador de silos. La combinación se compacta usando un compactador de rodillos BEPEX 50 con una fuerza de compactación de 30 kN. Después de la compactación, la mezcla se tritura usando un dispositivo Fresitt Oscillator y se tamiza a través de un tamiz de malla 18 para obtener la fase interna final o granulado. El granulado se combina con crospovidona y talco (excipientes externos), se tamiza a través de un tamiz de malla 30 durante aproximadamente 50 rotaciones en un mezclador de silos. Posteriormente, la mezcla obtenida se combina con estearato de magnesio (excipiente externo), se tamiza a través de un tamiz de malla 30 durante aproximadamente 50 rotaciones en mezclador de silos. La mezcla final obtenida se comprime seguidamente en forma de un comprimido usando un aparato Fette 3090. El revestimiento fue aplicado usando un polímero de revestimiento Opadry para obtener comprimidos revestidos. Los perfiles de disolución de los Ejemplos 3 a 5 a pH 6,8 se muestran en la Fig. 2 y el perfil de disolución del Ejemplo 6 a pH 4,5 se muestra en la Fig. 3.

Ejemplo: Ensayo de disolución

- Los comprimidos de los Ejemplos se ensayan en cuanto a su disolución en 900 ml de tampón de fosfato a pH 6,8 con paletas a 50 rpm.

El conjunto consiste en lo siguiente: un recipiente tapado hecho de vidrio u otro material transparente inerte; un motor y una paleta formada a partir de una cuchilla y eje como elemento de agitación. El recipiente se sumerge parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño convencional o se coloca en un encamisado de calentamiento. El baño de agua o el encamisado de calentamiento permite mantener la temperatura en el interior de

los recipientes a $37 \pm 0,5^\circ$ usando el ensayo y manteniendo el fluido del baño en movimiento constante y suave. Ninguna parte del conjunto, incluido el entorno en el que se coloca el conjunto, contribuye a un movimiento, agitación o vibración significativos más allá del debido al elemento de agitación suavemente rotatorio. El aparato que permite la observación de la muestra y el elemento de agitación durante el ensayo tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 mm a 210 mm y su diámetro interior es de 98 mm a 106 mm. Su lados están acoplados en su parte superior. Puede ser usada una tapadera ajustada para retrasar la evaporación. El eje está colocado de forma que su parte central no tenga más de 2 mm en cualquier punto de la parte central vertical del recipiente y rota suavemente sin oscilación significativa. La línea central vertical de la paleta pasa a través de la parte central del eje, de forma que la parte inferior de la paleta está enrasada con la parte inferior del eje. El diseño de la paleta es como se muestra en USP <711>, Fig. 2. La distancia de 25 ± 2 mm entre la paleta y el interior de la parte inferior del recipiente se mantiene durante el ensayo. La paleta rígida, metálica o adecuadamente inerte y el eje comprenden una entidad única. Puede ser usado un diseño desprendible de dos partes adecuado con la condición de que el conjunto permanezca firmemente dispuesto durante el ensayo. La cuchilla de la paleta y el eje pueden estar revestidos con un revestimiento inerte adecuado. La unidad de dosificación se deja sumergir hasta la parte inferior del recipiente antes de que comience la rotación de la paleta. Una pieza pequeña suelta de material no reactivo, tal como no más de unas pocas vueltas de la hélice de alambre, puede estar unida a las unidades de dosificación, que de lo contrario flotarían. Pueden ser usados otros dispositivos de inmersión validados.

Se coloca 1 l de una acuosa tamponada, ajustada a pH $6,8 \pm 0,05$ (tamponante de fosfato 0,05 M obtenida disolviendo 6,805 g de dihidrogeno-fosfato de potasio y 0,896 g de hidróxido de sodio y diluyendo hasta 1000 ml con agua y ajustando el pH a $6,80 \pm 0,05$ usando hidróxido de sodio 0,2 M o ácido fosfórico 1 M; denominada en lo sucesivo "medio de disolución) en el recipiente del aparato, el aparato de ensambla, el medio de disolución se equilibra a $37 \pm 0,5^\circ$ y el termómetro se retira. Se colca una forma de dosificación (por ejemplo, comprimido o cápsula) en el aparato, teniendo cuidado de excluir burbujas de aire de la superficie de la unidad de forma de dosificación e inmediatamente se hace funcionar el aparato a una velocidad de 50 ± 2 rpm. En el intervalo de tiempo especificado (por ejemplo, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos), o a cada uno de los tiempos establecidos, se retira una muestra (> 1 ml) de una zona media entre la superficie del medio de disolución y la parte superior de la cuchilla rotadora, a no menos de 1 cm de la pared del recipiente. [NOTA - las partes alícuotas retiradas para un análisis se vuelven a colocar con volúmenes iguales de medios de disolución de nueva aportación a 37° o, cuando se pueda mostrar que no es necesaria la restitución del medio, se corrige el cambio de volumen en el cálculo. El recipiente se mantiene tapado durante el período del ensayo y la temperatura de la mezcla sometida a ensayos se verifica en tiempos adecuados]. La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo, un filtro de PVDF de $0,45 \mu\text{m}$ (Millipore) y los primeros mililitros (2 a 3 ml) del filtrado se desechan. El análisis se realiza mediante HPLC o detección UV. El ensayo se repite al menos 6 veces con unidades adicionales de formas de dosificación.

Sus perfiles de disolución se muestran en la Fig. 1 y en la Fig. 2. Más de un 9% del agente terapéutico es liberado de los comprimidos del Ejemplo 1 y del Ejemplo 2 en menos de 10 minutos y más de un 70% de agente terapéutico es liberado de los comprimidos de los Ejemplos 3 a 5 en menos de 20 minutos.

Los comprimidos de los ejemplos pueden ser ensayados también usando el método anterior a pH 4,5 llevando a cabo el método como se describió anteriormente y aplicando las siguientes modificaciones:

La preparación de de tampón de fosfato a pH 4,5 se consigue disolviendo 13,61 g de hidrogeno-fosfato de potasio en 750 ml de agua, ajustando el pH si es necesario con hidróxido de sodio 0,1 M y con ácido clorhídrico 0,1 M y diluyendo hasta 1000,0 ml con agua.

Condiciones del ensayo de disolución a pH 4,5:

Condiciones

Velocidad de rotación $7,5 \pm 3$ rpm

Medio de ensayo Disolución de tampón de fosfato a pH 4,5

Volumen de medio de ensayo 1000 ml

El perfil de disolución par el Ejemplo 6 a pH 4,5 se muestra en la Fig. 3. Más de un 80% del agente terapéutico es liberado desde los comprimidos del Ejemplo 6 en menos de 20 minutos.

Ejemplos: medición de parámetros farmacocinéticos

1) Dosis de 5 a 80 mg:

El estudio emplea un grupo paralelo de dos períodos, una dosis única ascendente (5, 20, 80 mg de LCZ696 y 40 mg de Diovan® (formulación comercializada de valsartán), diseño controlado con placebo con selección de dosis basada en guía IND exploratoria de FDA. Las dosificaciones de LCZ696 se obtienen usando los comprimidos de 5 mg y 50 mg anteriormente elaborados y empleando para los comprimidos múltiples dosis de 20 mg y 80 mg de 5 mg y/o 50 mg de concentración.

Para hacer posible una comparación del la exposición a valsartán entre LCZ696 y Diovan® a diferentes niveles de

dosis, se normalizan los valores de exposición de valsartán (AUC) y C_{max} para la cantidad real de valsartán anhidro exento de sales administrado (normalizado mediante equivalente-mg). Los valores de AUC₀₋₂₄ se calculan como ng·h/ml/equivalente-mg de valsartán y se comparan las medias geométricas. La biodisponibilidad relativa media de valsartán a la administración de LCZ696 es sustancialmente mayor que con Diovan® con la relación de medias geométricas para las tres agrupaciones de LCZ696 variando en el intervalo de 107% a 249%. Las exposiciones de valsartán a continuación de la administración de LCZ696 son lineales con la dosis y como no hay desviaciones estadísticamente significativas en la exposición de valsartán de dosis normalizada entre las 3 agrupaciones, los datos de la totalidad de las 3 agrupaciones se combinan (n = 24) para conseguir una estimación en conjunto de la biodisponibilidad relativa de valsartán para LCZ696 en comparación con 40 mg de Diovan®. Los valores de exposición (AUC) y C_{max} normalizados para equivalentes-mg de valsartán anhidro exento de sales se resumen en la Tabla 4.

La velocidad y el alcance de absorción de valsartán con LCZ696 es mayor que con Diovan®. La C_{max} normalizada para dosis equivalente de valsartán es mayor a continuación de la administración de LCZ696 que a continuación de la administración de Diovan® (la relación de medias geométricas para AUC es 165%, 90% CI: 140-185%). También, se observa una tendencia hacia un t_{max} (media 1,3-1,8 h) para valsartán a continuación de la administración de LCZ696 que la de a continuación de la administración de Diovan® (media 2,4-3,0 h).

Tabla 4. Resumen de parámetros farmacocinéticos normalizados para la dosis sobre valsartán para cada agrupación y para los datos agrupados

	Parámetros PK normalizados para dosis	Medias geométricas		Relación LCZ696/Diovan	90% CI de relación
		LCZ696	40 mg Diovan®		
Agrup. A (5 mg LCZ696)	AUC _{0-inf.} ng·h/ml/equivalente-mg	372	205	1,81	1,32-2,49
	AUC ₀₋₂₄ ng·h/ml/equivalente-mg	364	201	1,81	1,31-2,50
	C_{max} ng/ml/equivalente-mg	56	27	2,09	1,29-3,38
Agrup. B (20 mg LCZ696)	AUC _{0-inf.} ng·h/ml/equivalente-mg	284	206	1,38	1,08-1,77
	AUC ₀₋₂₄ ng·h/ml/equivalente-mg	280	203	1,38	1,07-1,77
	C_{max} ng/ml/equivalente-mg	44	26	1,69	1,26-2,27
Agrup. C (80 mg LCZ696)	AUC _{0-inf.} ng·h/ml/equivalente-mg	245	249	1,64	1,31-2,06
	AUC ₀₋₂₄ ng·h/ml/equivalente-mg	244	146	1,67	1,33-2,08
	C_{max} ng/ml/equivalente-mg	43	20	2,1	1,55-2,86
Agrup. A-B-C *combinadas	AUC _{0-inf.} ng·h/ml/equivalente-mg	296	185	1,6	1,39-1,84
	AUC ₀₋₂₄ ng·h/ml/equivalente-mg	292	182	1,61	1,40-1,85
	C_{max} ng/ml/equivalente-mg	47	24	1,95	1,62-2,36

* Basándose en exposiciones normalizadas para la dosis para valsartán, no había diferencia estadísticamente significativa entre agrupaciones, por lo que se reunieron los datos de las tres agrupaciones

2) Dosis de 50 a 1200 mg:

Este estudio usa un diseño de dosis ascendente única y múltiple (grupo paralelo al azar, doblemente ciego, controlado con placebo, de tiempo retardado) para valorar la seguridad, tolerancia y características farmacocinéticas de LCZ696 en voluntarios sano. Las dosis para este estudio son como sigue: 200, 600, 900 y 1200 mg para las agrupaciones de dosis única; 50, 200, 600 y 900 mg para las agrupaciones de dosis múltiples que duraron 14 días.

Las estimaciones de $t_{\max}$ y $t_{1/2}$ para todos los analitos son congruentes con los descubrimientos anteriores obtenidos a partir del estudio de dosis única anterior de dosis inferiores (es decir, el estudio anterior).

La acumulación mínima fue evidente para todos los analitos a continuación de la administración de 50-900 mg de LCZ696 una vez al día durante 14 días.

- 5 Tabla 5. Resumen de parámetros farmacocinéticos de LCZ696 para valsartán a continuación de una administración de dosis única.

	$t_{\max}$	$C_{\max}$ ng/ml	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg:	1,7	3309	16970	11,7
600 mg:	1,9	7269	40645	36,6
900 mg:	2,2	8374	53568	14,9
1200 mg:	2,2	7448	60118	8,9

Tabla 6. Resumen de parámetros farmacocinéticos de LCZ696 para valsartán a continuación de una administración diaria durante 14 días.

	$t_{\max}$	$C_{\max}$ ng/ml	AUC_{0-24} (ng·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
50 mg:	1,6	1233	6935	15,2
200 mg:	1,8	3990	21079	22,1
600 mg:	2,2	8563	58876	22,6
900 mg:	4,9	8960	54920	15,0

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida en la forma de un comprimido, que comprende:

(a) el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio en una concentración de 4% a 90% en peso de la composición; y

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en la que

el compuesto está presente en una concentración de dosis de 100, 200 ó 400 mg correspondiente a la cantidad combinada respectiva de ácido libre de valsartán y éster etílico de ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carboxipropionilamino)-2-metil-petanoico en una relación 1:1 por forma de dosificación unitaria, y dicho comprimido es una formulación de liberación inmediata que exhibe un perfil de disolución *in vitro*, tal como cuando es medido mediante el método de paletas USP a aproximadamente 50 rpm en 900 ml de tampón de fosfato 0,05 M a pH 6,8 y $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, de forma que

después de 10 minutos, es liberado desde una media de 10% hasta una media de 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

después de 20 minutos, es liberado desde una media de 30% hasta una media de 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

después de 30 minutos, es liberado desde una media de 40% hasta una media de 100% (en peso) de ácido libre de valsartán, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

2. La forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en que dicha forma de dosificación oral sólida comprende [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio en una concentración de 4% a 60% en peso de la composición.

3. La forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores 1 a 2, en que el comprimido es un comprimido compactado con rodillos.

4. Un procedimiento para preparar la forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 3, que comprende las etapas de

(a) mezclar el compuesto [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoil)propionato-(S)-3'-metil-2'-(petanoil{2''-(tetrazol-5-ilato)bifenil-4'-ilmetil}amino)butirato]-hemipentahidrato de trisodio con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una combinación;

(b) compactar con rodillos dicha combinación;

(c) opcionalmente, mezclar con excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales, y

(d) comprimir la combinación final en una forma de dosificación oral sólida.

5. Un procedimiento para preparar la forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 3, que comprende las etapas de

(a) tamizar el compuesto y los excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material tamizado;

(b) combinar el material tamizado para formar un material combinado;

(c) compactar con rodillos el material combinado para formar un material compactado;

(d) triturar el material compactado para formar un material triturado;

(e) opcionalmente, combinar el material triturado con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una mezcla final;

(f) comprimir la mezcla final para formar un comprimido, y

(g) opcionalmente, aplicar una capa de película con el fin de obtener los comprimidos revestidos con la película.

Figura 1

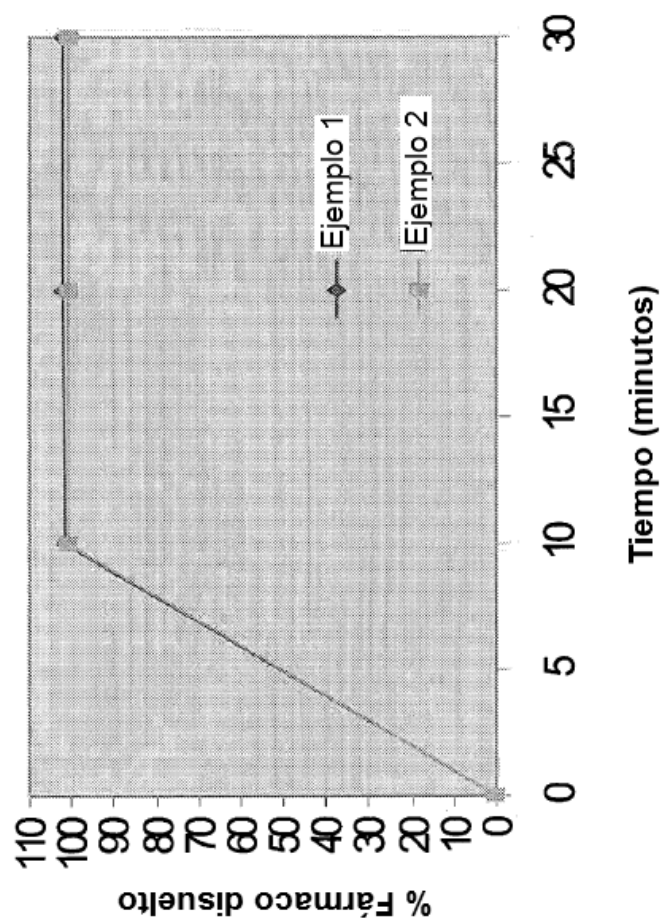


Figura 2

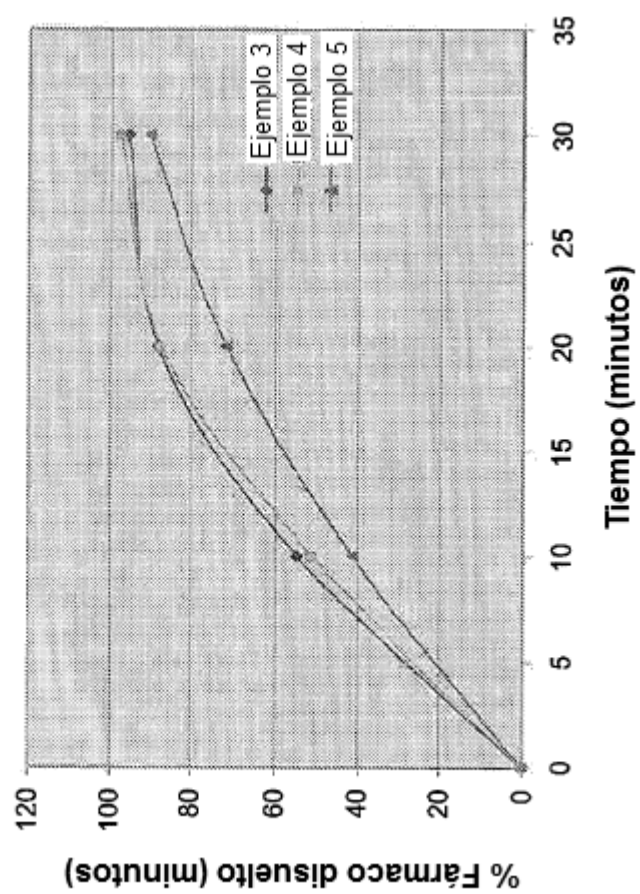


Figura 3

