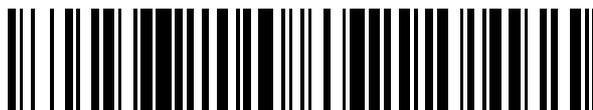


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 587 336**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/216** (2006.01)

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/41** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2008 E 10173506 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.05.2016 EP 2295035**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de acción doble basadas en superestructuras de antagonista/bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) e inhibidor 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:

**24.10.2016**

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:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

ES 2 587 336 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 acción doble basadas en superestructuras de antagonista/bloqueador del receptor de angiotensina (ARB) e inhibidor 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 se puede preparar mediante un proceso de formulación seca, tal como un proceso de compresión directa o compactación, para formar una forma de dosificación oral sólida.

## Antecedentes de la invención

- 10 La angiotensina II es una hormona que hace que se constriñan los vasos sanguíneos, lo cual puede dar como resultado hipertensión y tensión sobre el corazón. Esta hormona interactúa con receptores específicos sobre la superficie de las células objetivo. Hasta ahora se han identificado dos subtipos de receptores para la angiotensina II, por ejemplo AT1 y AT2. En los tiempos recientes, se ha hecho un gran esfuerzo por identificar las sustancias que se enlazan con el receptor AT1. Los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs, antagonistas de angiotensina II) impiden que la angiotensina II se enlace con sus receptores en las paredes de los vasos
- 15 sanguíneos, reduciendo de esta manera la presión sanguínea. Debido a la inhibición del receptor AT1, estos antagonistas se pueden utilizar, por consiguiente, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva, entre otras indicaciones.

- La endopeptidasa neutra (EC 3.4.24.11; encefalinasa; auriculopeptidasa; NEP) es una metaloproteasa que contiene zinc que disocia una variedad de sustratos peptídicos sobre el lado de amino de los residuos hidrofóbicos [véase
- 20 *Pharmacol Rev*, Volumen 45, página 87 (1993)]. Los sustratos para esta enzima incluyen, pero no se limitan a, el péptido natriurético auricular (ANP, también conocido como ANF), el péptido natriurético cerebral (BNP), met- y leu-encefalina, bradiquinina, neuroquinina A, endotelina-1, y sustancia P. El péptido natriurético auricular es un potente vaso-relajante y un agente natriurético [véase, *J. Hypertens*, Volumen 19, página 1923 (2001)]. La infusión del ANP en sujetos normales dio como resultado una mejora notoria reproducible de la natriuresis y la diuresis, incluyendo
- 25 incrementos en la excreción fraccionaria de sodio, en el índice de flujo urinario, y en el índice de filtración glomerular [véase *J. Clin. Pharmacol*, Volumen 27, página 927 (1987)]. Sin embargo, el ANP tiene una vida media corta en la circulación, y se ha demostrado que la NEP en las membranas de la corteza del riñón es la enzima mayor responsable de la degradación de este péptido [véase *Peptides*, Volumen 9, página 173 (1988)]. Por consiguiente, los inhibidores de NEP (inhibidores de endopeptidasa neutra, NEPi) deben aumentar los niveles en plasma del
- 30 péptido natriurético auricular, y por consiguiente, se espera que induzcan efectos natriuréticos y diuréticos.

- Aunque las sustancias tales como los bloqueadores de los receptores de angiotensina y los inhibidores de endopeptidasa neutra pueden ser útiles en el control de la hipertensión, la hipertensión esencial es una enfermedad
- 35 poligénica, y no siempre se controla adecuadamente mediante una monoterapia. Aproximadamente 333 millones de adultos en los países económicamente desarrollados, y aproximadamente 65 millones de americanos (1 de 3 adultos) tuvieron alta presión sanguínea en el 2000 [véase *Lancet*, Volumen 365, página 217 (2005); e *Hypertension*, Volumen 44, página 398 (2004)]. La enfermedad vascular hipertensiva prolongada e incontrolada conduce finalmente a una variedad de cambios patológicos en los órganos objetivo, tales como el corazón y el riñón. La hipertensión sostenida puede conducir también a una mayor presentación de embolia.

- Los compuestos de acción doble o las combinaciones, en particular un complejo supramolecular de dos agentes
- 40 activos con diferentes mecanismos de acción, o un pro-fármaco enlazado, o en particular un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, es decir, un antagonista de los receptores de angiotensina y un inhibidor de la endopeptidasa neutra, se han dado a conocer en las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números 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,
- 45 presentada el 11 de agosto de 2006, y en la Publicación Internacional Número WO2007/056546. Tales complejos supramoleculares se pueden utilizar para el tratamiento de los pacientes con diversas enfermedades cardiovasculares y/o renales.

- Un agente terapéutico particularmente útil es el complejo supramolecular, propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, también referido como LCZ696.
- 50

Existe una necesidad de formular este complejo supramolecular en composiciones farmacéuticas, en especial en formas de dosificación oral sólidas, de tal manera que se puedan suministrar los beneficios terapéuticos de los compuestos a un paciente que lo necesite. Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación oral sólida de ejemplo que pueda ser ingerida por un paciente.

Ha habido un uso ampliamente extendido de tabletas desde la última parte del Siglo XIX, y la mayoría de las partes de dosificación oral sólida se comercian como tabletas. Las principales razones de la popularidad de las tabletas como una forma de dosificación son la simplicidad, el bajo costo, y la velocidad de producción. Otras razones incluyen la estabilidad del producto de fármaco, la conveniencia en el empaque, el embarque, y la dosificación. Para el paciente, las tabletas ofrecen una facilidad de administración, facilidad de dosificación, exacta, son compactas, portátiles, y de buen sabor. Por consiguiente, es otro objeto de la presente invención proporcionar una formulación de tableta del agente terapéutico.

La formulación de los compuestos de acción doble, tales como los complejos supramoleculares, no es trivial, debido a que las técnicas de formulación típicas pueden tener un efecto negativo sobre la sustancia de fármaco, conduciendo, por ejemplo, a un mayor amorfismo y/o disociación de los componentes del compuesto de acción doble. En general, durante la formulación, se debe evitar exponer al agente terapéutico a la humedad, al calor excesivo, y/o a altas fuerzas de desgarre. Esto puede presentar un número de problemas de formulación y dificultades que necesitan resolverse.

#### Resumen de la invención

La presente invención proporciona formas de dosificación oral sólida para compuestos farmacéuticos que contienen un agente terapéutico, en especial un complejo supramolecular. En un aspecto la presente invención, el complejo supramolecular proporcionado es un compuesto de acción doble. Un compuesto de acción doble o combinación proporciona un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, o un fármaco enlazado, o en particular un complejo supramolecular de dos agentes activos con diferentes mecanismos de acción, es decir, un antagonista de los receptores de angiotensina y un inhibidor de la endopeptidasa neutra. En otro aspecto de la presente invención, el complejo supramolecular proporcionado es el propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio. Se encontró que, con esta formulación, hay un perfil de liberación muy diferente que con los dos componentes de valsartan y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-p-fenilfenilmetil-4-amino-2R-metil-butanoico solos. En particular, la formulación ofrece una mejor exposición, y por lo tanto, una mejor biodisponibilidad que el valsartan. Estas ventajas inesperadas ofrecen la posibilidad de preparar composiciones farmacéuticas con nuevas y más bajas dosis del agente terapéutico. Las formulaciones farmacéuticas que contienen un agente terapéutico, en especial un complejo supramolecular, se pueden fabricar mediante un proceso de formulación seca, tal como un proceso de compresión directa o compactación con rodillos. Por consiguiente, otro aspecto de la presente invención es una forma de dosificación oral sólida fabricada mediante la mezcla del agente terapéutico con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, y subsiguientemente se comprime la mezcla directamente con un equipo adecuado, tal como una prensa de tabletas, o se compacta la mezcla con un equipo adecuado, tal como un compactador de rodillos.

#### Breve descripción de los dibujos

El dibujo acompañante, el cual se incorpora en, y constituye una parte de, la memoria descriptiva, ilustra una realización de ejemplo de la presente invención.

La Figura 1 muestra un diagrama que ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de tabletas directamente comprimidas de 5 mg y de 50 mg de un complejo supramolecular de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio.

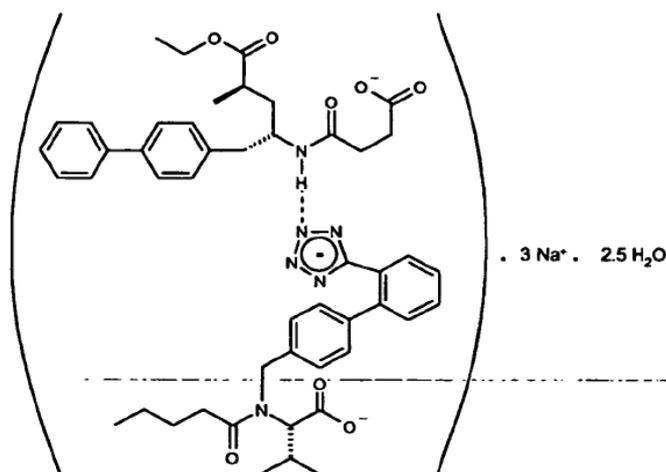
La Figura 2 muestra un diagrama que ilustra los perfiles de disolución *in vitro* de tabletas recubiertas compactadas con rodillos de 100, 200, y 400 mg de un complejo supramolecular de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, a un pH de 6.8.

La Figura 3 muestra un diagrama que ilustra el perfil de disolución *in vitro* de tabletas recubiertas compactadas con rodillos de 400 mg de un complejo supramolecular de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, a un pH de 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 se pueden fabricar mediante un proceso de compresión directa, o de preferencia mediante un proceso de compactación con rodillos, que da como resultado tabletas farmacéuticamente aceptables.

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



5

El agente terapéutico anterior comprende un antagonista de los receptores de angiotensina, un inhibidor de la endopeptidasa neutra (NEPi) y un catión, es decir, Na. Este agente terapéutico se describe completamente con respecto a su preparación y a sus características en el documento WO2007/056546. Este agente terapéutico es un "compuesto de acción doble", lo cual pretende describir un compuesto que tiene dos modos diferentes de acción simultáneamente, es decir, uno es el bloqueo de los receptores de angiotensina resultante de la unidad estructural molecular del ARB del compuesto, y el otro es la inhibición de la endopeptidasa neutra resultante de la unidad estructural molecular de NEPi del compuesto. El agente terapéutico puede estar presente en la composición farmacéutica en un intervalo de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 90 %, tal como del 4 % al 60 % en peso de la composición.

Como se utiliza en la presente, el término "complejo supramolecular" pretende describir una interacción entre dos agentes farmacéuticamente activos, los cationes, y cualquier otra entidad presente, tal como un solvente, en particular agua, por medio de un enlace intermolecular no covalente entre ellos. Esta interacción conduce a una asociación de las especies presentes en el complejo supramolecular, que distinguen a este complejo sobre una mezcla física de especies.

Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica", significa, por ejemplo, una mezcla que contiene una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto terapéutico en un vehículo farmacéuticamente aceptable para administrar a un mamífero, por ejemplo a un humano, con el objeto de tratar las enfermedades dependientes de cinasa. Una composición farmacéutica particularmente útil resultante de la presente invención es una tableta farmacéuticamente aceptable.

Como se utiliza en la presente, el término "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance de un buen juicio médico, son adecuados para hacer contacto con los tejidos de los mamíferos, en especial de los seres humanos, sin una excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, u otras complicaciones problemáticas, de una manera conmensurada con una proporción razonable de beneficio/riesgo. Con respecto a una tableta farmacéuticamente aceptable, el término también abarca un perfil de disolución *in vitro* aceptable.

La concentración del agente terapéutico en la composición farmacéutica está presente en una cantidad terapéuticamente efectiva que dependerá de los índices de absorción, inactivación, y excreción del agente terapéutico, así como de otros factores conocidos por un experto ordinario en este campo. Adicionalmente, se debe observar que los valores de dosificación también variarán con la severidad de la condición que se vaya a aliviar. Se debe entender además que, para cualquier receptor particular, se deben ajustar los regímenes de dosificación específicos sobre el tiempo, de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administre o supervise la administración de las composiciones farmacéuticas. El compuesto terapéutico se puede administrar una vez, o se puede dividir en un número de dosis más pequeños para administrarse a intervalos de tiempo variables. Por consiguiente, una cantidad terapéuticamente efectiva apropiada es conocida por un experto ordinario en la materia.

Por ejemplo, la dosis unitaria del agente terapéutico estará en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 1,000, tal como de 40 a 400 mg (por ejemplo, 100 mg, 200 mg, 400 mg) al día. De una manera alternativa, se pueden dar dosis más bajas, por ejemplo dosis de 0.5 a 100 mg; de 0.5 a 50 mg; o de 0.5 a 20 mg al día. En el presente caso, se encontró inesperadamente que el componente de valsartan, cuando se suministra en la forma del compuesto de acción doble, tal como el complejo supramolecular, tiene una mayor exposición, y por lo tanto, una biodisponibilidad más alta que el valsartan por sí mismo. Por consiguiente, es posible disminuir la dosis con respecto al componente de valsartan. Específicamente, las dosis típicas de valsartan de la formulación Diovan® son de 80 mg, 160 mg, y 320 mg. Dado que el compuesto de acción doble, tal como el complejo supramolecular, comprende los componentes de valsartan y el etil-éster del ácido N-(3-carboxi-1-oxo-propil)-(4S)-p-fenil-fenilmetil)-4-amino-2R-metil-butanoico, y ambos tienen un peso molecular muy similar, en una proporción de 1:1, no se habría previsto que una dosis de 100 mg, 200 mg, y 400 mg del compuesto de acción doble correspondería a 80 mg, 160 mg, y 320 mg de una sola dosis de valsartan de la formulación Diovan®, respectivamente, basándose en la exposición.

Como se utiliza en la presente, el término "liberación inmediata" se refiere a la liberación rápida de la mayor parte del compuesto terapéutico, por ejemplo más de aproximadamente el 50 %, de aproximadamente el 55 %, de aproximadamente el 60 %, de aproximadamente el 65 %, de aproximadamente el 70 %, de aproximadamente el 75 %, de aproximadamente el 80 %, o de aproximadamente el 90 % dentro de un tiempo relativamente corto, por ejemplo, dentro de 1 hora, 40 minutos, 30 minutos, o 20 minutos después de la ingestión oral. Las condiciones particularmente útiles para la liberación inmediata son la liberación de cuando menos o igual a aproximadamente el 80 % del compuesto terapéutico dentro de 30 minutos después de la ingestión oral. Las condiciones de liberación inmediata particulares para un compuesto terapéutico específico serán reconocidas o conocidas por un experto ordinario en este campo. El perfil de liberación inmediata se puede determinar a partir de una prueba de disolución *in vitro*.

El término "disolución", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso mediante el cual una sustancia sólida, en la presente los ingredientes activos, se dispersa en una 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 por la cantidad de sustancia de fármaco que entra en solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase de líquido/sólido, temperatura, y composición de solvente. La velocidad de disolución se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia, véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los propósitos de esta invención, la prueba es para medir la disolución de los ingredientes activos individuales, que se lleva a cabo siguiendo la farmacopea USP <711> a un pH de 6.8, utilizando un elemento de agitación de paletas a 60 rpm (rotaciones por minuto), o de una manera alternativa, a un pH de 4.5, utilizando un elemento de agitación de paletas a 75 rotaciones por minuto, como se especifica. El medio de disolución es de preferencia un regulador, típicamente un regulador de fosfato, en especial uno como se describe en el ejemplo de "Prueba de Disolución".

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona de preferencia formas de dosificación oral sólida que suministran una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide mediante el método de paletas de USP, a aproximadamente 50 rotaciones por minuto en 900 mL de un regulador de fosfato 0.05M a un pH de 6.8, y a 37°C ± 0.5°C, de tal manera que, después de 10 minutos, se libera desde una media de aproximadamente el 10 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; se libera, después de 20 minutos, desde una media de aproximadamente el 30 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y se libera, después de 30 minutos, desde una media de aproximadamente el 40 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Más aún, la presente invención proporciona de preferencia formas de dosificación oral sólida que suministran una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la forma de dosificación oral exhibe un perfil de disolución *in vitro*, cuando se mide mediante el método de paletas de USP a aproximadamente 75 rotaciones por minuto en 1000 mL de un regulador de fosfato a un pH de 4.5 y a 37°C ± 0.5°C, tal que, después de 10 minutos, se libera desde una media de aproximadamente el 20 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; después de 20 minutos, se libera desde una media de aproximadamente el 30 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y después de 30 minutos, se libera desde una media de aproximadamente el 40 % hasta una media de aproximadamente el 100 % (en peso) del ácido libre de valsartan, 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, se libera una media de aproximadamente el 50 % del ácido libre de valsartan; después de 20 minutos se libera una media de aproximadamente el 85 % del ácido libre de valsartan; y

después de 30 minutos se libera una media de aproximadamente el 95 % de valsartan. 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, se libera una media de aproximadamente el 50 % del ácido libre de valsartan; después de 20 minutos se libera una media de aproximadamente el 85 % del ácido libre de valsartan; y después de 30 minutos se libera una media de aproximadamente el 95 % del ácido libre de valsartan. 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, se libera una media de aproximadamente el 40 % del ácido libre de valsartan; después de 20 minutos, se libera una media de aproximadamente el 70 % del ácido libre de valsartan; y después de 30 minutos se libera una media de aproximadamente el 90 % del ácido libre de valsartan.

La dosis exacta del agente terapéutico y la formulación particular que se va a 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 *in vitro* o *in vivo* conocidas, determinando durante cuánto tiempo permanece una concentración particular del agente activo en el plasma sanguíneo en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

De una manera sorprendente, se encontró que el perfil PK/PD como obtenido con la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, con respecto al ácido libre de valsartan, es muy distinto de la formulación individual que contiene solamente valsartan, en particular la formulación Diovan®. Este perfil farmacocinético y farmacodinámico distinto y único del ácido libre de valsartan en seguida de la administración del compuesto terapéutico, mostró una biodisponibilidad oral sustancialmente mejorada (de aproximadamente 1.4 a 1.6 veces, en particular 1.6 veces), y una tendencia hacia un establecimiento más rápido ( $t_{max}$  1.8±0.3 horas) que en seguida de la administración de valsartan en la forma de la formulación Diovan® (aproximadamente  $t_{max}$  2.6 horas). Estos perfiles farmacocinético y farmacodinámico de la presente forma de dosificación del agente terapéutico apoyan el desarrollo adicional para el tratamiento mejorado de las enfermedades cardiovasculares.

De conformidad con lo anterior, la presente invención proporciona formas de dosificación oral sólida que suministran una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, en donde la forma de dosificación oral proporciona una rápida velocidad de absorción del ácido libre de valsartan con un  $t_{max}$  de 1 a 2.2 horas en seguida de la administración de una sola dosis de esta forma de dosificación. De una manera más específica, se puede observar un  $t_{max}$  de 1.4 a 2.0 horas. Esto está en fuerte contraste con la velocidad de absorción del valsartan en seguida de la administración de Diovan®, en donde se observa un  $t_{max}$  de 2.5 a 4.0 horas, más específicamente de 2.8 a 3.0 horas. Por ejemplo, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 200 mg de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil)-(2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil)-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, o una cantidad respectiva del ácido libre de valsartan, y un medio portador, proporcionando esta forma de dosificación un  $t_{max}$  del ácido libre de valsartan de 1.5 a 1.9 horas en seguida de la administración de una sola dosis de esta forma de dosificación.

Adicionalmente, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, en donde la forma de dosificación oral proporciona una exposición de plasma promedio con la dosis normalizada ( $AUC_{0-24}$ ) de 230 a 400 ng•hora/mL/equivalente en mg, en seguida de la administración de una sola dosis de esta forma de dosificación. Más específicamente, se puede observar una exposición promedio geométrica con la dosis normalizada  $AUC_{0-24}$  de 270 a 320 nanog•hora/mililitro/equivalente en mg. La exposición correspondiente observada con la administración de valsartan en la forma de Diovan® es mucho más baja. En consecuencia, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que suministra una cantidad terapéuticamente efectiva del ácido libre de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un medio portador, con una biodisponibilidad relativa promedio del 140 al 185 %, tal como del 150 al 165 %, comparándose con el valsartan en seguida de la administración de Diovan®. Por ejemplo, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida que comprende aproximadamente 200 mg de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil)-(2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil)-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, o una cantidad respectiva del ácido libre de valsartan, y un medio portador, proporcionando esta forma de dosificación una exposición de plasma promedio ( $AUC_{0-24}$ ) de 16,000 a 18,000, tal como de 16,970 ng•hora/mL en seguida de la administración de una sola dosis de esta forma de dosificación.

Por consiguiente, con la forma de dosificación oral sólida de la presente invención, se puede lograr no solamente una más rápida velocidad de absorción, sino también un mayor grado de absorción que con Diovan®. Se espera que estas propiedades farmacocinéticas conduzcan a ventajas terapéuticas sobre la administración de valsartan por sí mismo.

La forma de dosificación oral sólida mencionada anteriormente comprende unidades estructurales de valsartan, o una sal del mismo, y ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico, o etil-éster de etil-éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-5-(3-carboxi-propionil-amino)-2-metil-pentanoico, o una sal de los mismos.

5 El término “unidades estructurales” significa que el componente está presente como tal, o de preferencia en la forma de un complejo supramolecular. De una manera más preferible, la forma de dosificación oral sólida comprende el propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, lo cual significa que ambas fracciones están presentes en una molécula de acción doble o en un complejo supramolecular.

10 Como se utiliza en la presente, el término “excipiente” se refiere a un ingrediente inerte farmacéuticamente aceptable que se utiliza en la fabricación de formas de dosificación oral sólida. Los ejemplos de las categorías de los excipientes incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, estabilizantes, rellenos, y diluyentes. Los excipientes pueden mejorar las características de procesamiento de la formulación farmacéutica, es decir, hacen a la formulación más adecuada para la compresión directa mediante el incremento de la fluidez y/o cohesividad.

15 Como se utiliza en la presente, el término “compresión directa” se refiere al proceso general de comprimir directamente los ingredientes en la formulación farmacéutica (es decir, agente terapéutico y excipientes), sin cambiar las propiedades físicas y químicas del agente terapéutico. El agente terapéutico, junto con los excipientes farmacéuticamente aceptables, en la forma de polvos, se mezclan en un aparato de bajo esfuerzo cortante, por ejemplo, en una mezcladora de cubierta doble. Entonces se rellena la composición mezclada en un dado, y se comprime directamente mediante una perforadora. Por ejemplo, una prensa de tabletas puede llevar a cabo este paso de compresión. Los excipientes útiles en un proceso de compresión directa incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, lubricantes, y deslizantes. La compresión directa es particularmente adecuada para una forma de dosificación oral sólida que tenga una concentración de 0.5 mg a 200 mg del agente terapéutico.

25 Como se utiliza en la presente, el término “compactación” se refiere al proceso general de granular en seco para formar una tableta (por ejemplo, mediante formación de trozos o compactación con rodillos). Los agentes terapéuticos y los excipientes farmacéuticamente aceptables se forman en trozos (como en la formación de trozos) o listones (como en la compactación con rodillos). El proceso de compactación con rodillos densifica el polvo mediante la remoción del aire. Entonces el material dosificado se reduce hasta un tamaño de gránulos uniforme, y subsiguientemente se comprime. Los excipientes útiles en un proceso de compactación con rodillos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, lubricantes, desintegrantes, y derrapantes. La compactación con rodillos es particularmente adecuada para una forma de dosificación oral sólida que tenga una concentración de 50 a 800 mg del agente terapéutico.

35 Se ha encontrado que la compactación con rodillos ofrece ventajas particulares para las dosis más altas, con el fin de proporcionar el agente terapéutico en un tamaño de tableta adecuado sin comprometer la calidad de la sustancia de fármaco. En especial, se puede minimizar o prevenir el amorfismo excesivo, así como la separación de los componentes del compuesto de acción doble.

40 Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención comprende los aditivos convencionales en la forma de dosificación en cuestión. 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 “Lexicon der Hilfstoffe”, 4ª Edición, ECV Aulendorf 1996, el cual se incorpora a la presente como referencia. Éstos incluyen, pero no se limitan a, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, surfactantes, y similares.

45 Ejemplos de desintegrantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; arcillas; celulosas; alginatos; gomas; polímeros reticulados, por ejemplo polivinil-pirrolidona reticulada o crospovidona, por ejemplo POLYPLASDONE XL de International Specialty Products (Wayne, NJ); carboxi-metil-celulosa de sodio reticulada, o croscarmelosa de sodio, por ejemplo AC-DI-SOL de FMC; y carboxi-metil-celulosa de calcio reticulada; polisacáridos de soja; y goma guar; más preferiblemente polivinil-pirrolidona reticulada o crospovidona. El desintegrante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 0 % a aproximadamente el 65 %; por ejemplo de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 40 %; (por ejemplo, de aproximadamente el 0.05 % a aproximadamente el 10 %) en peso de la composición (antes del recubrimiento opcional).

55 Ejemplos de los aglutinantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, almidones; celulosas y sus derivados, por ejemplo celulosa microcristalina, por ejemplo AVICEL PH de FMC (Filadelfia, PA), hidroxipropil-celulosa, en particular hidroxipropil-celulosa inferiormente sustituida, por ejemplo hidroxipropil-celulosa que tiene un contenido de hidroxipropilo del 5 al 16 % en peso, y un peso molecular de 80,000 a 1,150,000, más particularmente de 150,000 a 850,000, tal como LH21, hidroxietil-celulosa, e hidroxipropilmetil-celulosa METHOCEL de Dow Chemical Corp. (Midland, MI); sacarosa; dextrosa; jarabe de maíz; polisacáridos; y gelatina; más preferiblemente celulosas, tales como hidroxipropil-celulosa, en particular la hidroxipropil-celulosa inferiormente sustituida. El

5 aglutinante puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 1 a aproximadamente el 60 %; por ejemplo, del 5 % a aproximadamente el 40 % de la composición, en particular del 10 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición (antes del recubrimiento opcional), si se emplean los métodos de compresión directa, o del 5 % a aproximadamente el 30 % en peso de la composición (antes del recubrimiento opcional), si se emplea la compactación con rodillos. Aunque también se podrían considerar algunos de los excipientes como desintegrantes, para los propósitos de la presente invención, se consideran exclusivamente como aglutinantes.

10 Ejemplos de los rellenos farmacéuticamente aceptables y de los diluyentes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, en particular Celulosa MKGR, celulosa en polvo, sorbitol, y sacarosa, en particular celulosa microcristalina. El relleno puede estar presente en una concentración de aproximadamente el 4 % a aproximadamente el 60 %; por ejemplo de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 % en peso de la composición (antes del recubrimiento opcional).

15 Ejemplos de lubricantes farmacéuticamente aceptables y de los deslizantes farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sílica coloidal, tri-silicato 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 deslizante puede estar presente en una concentración del 0 % al 10 %, tal como hasta el 2 %, por ejemplo aproximadamente el 0.1 % (antes del recubrimiento opcional). El lubricante puede estar presente en una cantidad del 0 % al 5 %; por ejemplo de aproximadamente el 0.5 % a aproximadamente el 5 % (antes del recubrimiento opcional).

20 Es una característica de las presentes formas de dosificación oral sólida preferidas, que contienen solamente una cantidad relativamente pequeña de aditivos, dado el alto 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 el 65 % o menos en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral sólida (antes del recubrimiento opcional), más particularmente de aproximadamente el 55 % o menos. De preferencia, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 35 al 55 % en peso, muy particularmente del 40 al 45 % en peso.

30 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 puede ser seleccionadas por el experto mediante experimentación de rutina sin una carga indebida. Por ejemplo, se puede elegir que la forma de dosificación oral sólida exhiba una liberación acelerada y/o retardada del agente activo, con o sin un control cuantitativo de la liberación del agente activo.

35 Por consiguiente, cuando se desea una liberación acelerada, por ejemplo una liberación de aproximadamente el 90 % dentro de un período de 10 minutos, más particularmente de 5 minutos, se puede utilizar un desintegrante, tal como una polivinil-pirrolidona reticulada, por ejemplo los productos conocidos bajo las marcas comerciales registradas Polypladone®XL o Kollidon®CL, que tenga en particular un peso molecular mayor de 1,000,000, más particularmente que tenga una distribución de tamaños de partículas de menos de 400 micras o de menos de 74 micras, o aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúen una desintegración rápida de la tableta en la presencia de agua, por ejemplo las tabletas denominadas como efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, típicamente ácido cítrico, que actúa en el agua sobre una base que contiene dióxido de carbono químicamente combinado, por ejemplo carbonato ácido de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.

Aunque si se desea una liberación retardada, se puede emplear la tecnología de recubrimiento granular, sistemas de matriz de cera, tabletas de matriz polimérica, o recubrimientos poliméricos convencionales en este campo.

45 El control cuantitativo de la liberación del agente activo se puede lograr mediante técnicas convencionales conocidas en este campo. Estas formas de dosificación se conocen como sistemas osmóticos orales (OROS), tabletas recubiertas, tabletas de matriz, tabletas recubiertas con prensa, tabletas de múltiples capas, y similares.

50 En una forma de dosificación oral sólida en donde el agente activo consiste enteramente en el compuesto de acción doble de propionato-(S)-3'-metil-2'-(pentanoil-{2''-(tetrazol-5-ilato)-bifenil-4'-ilmetil}-amino)-butirato]-hemipentahidrato de [3-((1S,3R)-1-bifenil-4-ilmetil-3-etoxicarbonil-1-butilcarbamoilo) de trisodio, los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropil-celulosa, crospovidona, estearato de Mg, Ca, ó Al, sílice coloidal anhidra, y talco. Las cantidades de aditivo empleadas dependerán de cuánto agente activo se vaya a utilizar. El estearato, por ejemplo el estearato de magnesio, se emplea de preferencia en cantidades del 1.0 al 6.0 % en peso, por ejemplo del 1.5 % al 4.0 % en peso (antes del recubrimiento opcional). Aunque se emplea preferiblemente la sílice en una cantidad del 0.1 al 2 % en peso. La celulosa microcristalina de preferencia está presente en una cantidad del 10 al 30 %, por ejemplo del 20 al 21 %. La crospovidona de preferencia está presente en una cantidad del 1 al 20 %, más preferiblemente del 5 al 15 %, por ejemplo del 8 al 10 %.

5 Las formas de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención pueden estar en la forma de grageas, en cuyo caso, la forma de dosificación oral sólida se proporciona con un recubrimiento, típicamente un azúcar, shellac, u otro recubrimiento de película enteramente convencional en la materia. Se dirige la atención a los numerosos métodos conocidos de recubrimiento empleados en la técnica, por ejemplo recubrimiento por pulverización en un lecho fluidizado, por ejemplo mediante los métodos conocidos, utilizando el aparato disponible en Aeromatic, Glatt, Wurster, o Hüttlin, en una bandeja perforada mediante métodos de Accela Cota, o el método de recubrimiento de espada sumergida. En estos métodos, se emplean los aditivos comúnmente utilizados en la confitería.

10 La invención proporciona, en otro de sus aspectos, un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida como se describe anteriormente en la presente. Tal forma de dosificación oral sólida se puede producir mediante el procesamiento de la composición final definida anteriormente en la presente, en cantidades apropiadas, para formar formas de dosificación unitaria.

En un ejemplo, se proporciona un proceso para la elaboración de las formas de dosificación oral sólida descritas anteriormente en la presente, el cual comprende los pasos de:

15 (a) mezclar un compuesto de acción doble con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla;

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

20 Una realización preferida adicional de la presente invención es un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, para dosis más altas del compuesto de acción doble. Tal forma de dosificación oral sólida se puede preparar mediante el siguiente método, el cual comprende los pasos de mezclar un compuesto de acción doble con cuando menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla; compactar, tal como mediante compactación con rodillos, esta mezcla; opcionalmente mezclar con los excipientes farmacéuticamente aceptables adicionales; y opcionalmente comprimir la mezcla final en una forma de dosificación oral sólida.

De una manera más particular, dicho método comprende los pasos de:

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

(b) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado;

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

30 (d) moler el material compactado para formar un material molido referido como el granulado;

(e) opcionalmente mezclar el material molido con la fase externa, es decir, con los excipientes farmacéuticamente aceptables, para formar una mezcla final;

(f) opcionalmente comprimir la mezcla final para formar una tableta, y

(g) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película, con el objeto de obtener las tabletas recubiertas de película.

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

40 La compactación para formar un comprimido requiere de la compactación de los componentes molidos secos. La compactación se puede llevar a cabo utilizando una técnica de formación de trozos, o de preferencia, compactación con rodillos. El aparato de compactación con rodillos es convencional, y utiliza esencialmente dos rodillos que giran uno hacia el otro. Una apisonadora hidráulica fuerza a uno de los rodillos contra el otro para ejercer una fuerza de compactación contra las partículas molidas alimentadas hacia el compactador con rodillos, por medio de un sistema transportador de tornillo. De preferencia se utiliza una fuerza de compactación de 20 a 60 kN, más preferiblemente de 20 a 40 kN. Dentro de este intervalo de fuerzas de compactación, se encontró sorprendentemente que el agente terapéutico se puede formular apropiadamente sin descomposición en los componentes individuales o sin amorfismo del agente terapéutico. La fuerza de compactación óptima particular depende del contenido de agente activo en cualquier formulación dada, y por consiguiente, también depende de la cantidad y naturaleza de los aditivos presentes.

45

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

5 Las cantidades de los ingredientes, representadas mediante porcentaje en peso de la composición farmacéutica, utilizados en cada ejemplo, se estipulan en las tablas respectivas localizadas después de las descripciones respectivas.

**Ejemplos comparativos 1 y 2**

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

Ingredientes	Función	Ejemplo 1 Porcentaje (% en peso/% en peso)	Ejemplo 2 Porcentaje (% en peso/% en peso)
Agente terapéutico		4.7	9.4
Celulosa microcristalina	Agente de relleno	46.2	41.5
Talco	Deslizante	4.3	4.3
Hidroxi-propil-celulosa inferiormente sustituida	Aglutinante/-desintegrante	34.8	34.8
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0.4	0.4
Crospovidona	Desintegrante	8.7	8.7
Estearato de magnesio	Lubricante	0.9	0.9
Total		100%	100%

15 El agente terapéutico se tamiza primero a través de un tamiz de malla 40. Al agente terapéutico se le agregan celulosa microcristalina y crospovidona, y la mezcla se tamiza a través de un tamiz de malla 20. Luego se incorpora la mezcla por aproximadamente 100 rotaciones en una mezcladora de bandeja. Entonces se agregan la hidroxipropil-celulosa inferiormente sustituida y el dióxido de silicio coloidal a la mezcladora de bandeja, la cual luego se hace girar por otras 100 rotaciones. Entonces se agrega talco a la mezcla, y se mezcla la bandeja. La adición final

es de estearato de magnesio. La mezcla en polvo se comprime entonces hasta una tableta con un peso de aproximadamente 115 mg para el Ejemplo 1, y de aproximadamente 575 mg para el Ejemplo 2. Los perfiles de disolución de estos Ejemplos a un pH de 6.8, se muestran en la Figura 1.

**Ejemplos 3 a 6**

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

Ingredientes	mg/tableta
INTRAGRANULARES	
Agente terapéutico	45.4
Celulosa microcristalina	14
L-HPC (inferiormente sustituida)	10
Crospovidona	4
Dióxido de silicio coloidal	0.4
Talco	0.8
Estearato de magnesio	1.4
EXTRAGRANULARES	
Crospovidona	3.2
Estearato de magnesio	0.8
Peso total de la tableta (mg)	80

ES 2 587 336 T3

Ingredientes	100mg	200mg	400mg
	mg/Tableta	mg/Tableta	mg/Tableta
INTRAGRANULARES			
LCZ696-ABA.001	107.8	215.6	431.2
Celulosa microcristalina (Celulosa MK GR)	40.2	80.4	160.8
L-HPC (inferiormente sustituida)	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
EXTRAGRANULARES			
Talco	0.5	1.0	2.0
Crospovidona	8.0	16.0	32.0
Estearato de magnesio	3.0	6.0	12.0
Opadry Blanco	4.43	6.63	9.95
Opadry Amarillo	2.86	4.30	6.44
Opadry Rojo	0.65	0.98	1.47
Opadry Negro	0.06	0.09	0.14
Ganancia de peso por tableta (mg)	8	12	18

Ingredientes	100mg	200mg	400mg
	mg/Tableta	mg/Tableta	mg/Tableta
Peso total de la tableta (mg)	208	412	818

Primero se tamizan el estearato de magnesio, talco, dióxido de silicio coloidal, y celulosa microcristalina a través de un tamiz de malla 30. La mezcla anterior, el agente terapéutico, crospovidona, e hidroxipropilcelulosa inferiormente sustituida, se mezclan entonces por aproximadamente 120 rotaciones en una mezcladora de bandeja. Posteriormente, la mezcla obtenida se tamiza a través de un tamiz de malla 30. La mezcla tamizada se incorpora entonces por aproximadamente 120 rotaciones en una mezcladora de bandeja. La mezcla se compacta utilizando un compactador de rodillos BEPEX 50, con una fuerza de compactación de 30 kN. Después de la compactación, la mezcla se muele utilizando un Oscilador Frewitt, y se tamiza a través de un tamiz de malla 18, para obtener la fase interna final o el granulado. El granulado se mezcla con la crospovidona y el talco (excipientes externos), se tamizan a través de un tamiz de malla 30, por aproximadamente 50 rotaciones, en una mezcladora de bandeja. Posteriormente, la mezcla obtenida se mezcla con estearato de magnesio (excipiente externo), se tamiza a través de un tamiz de malla 30, por aproximadamente 50 rotaciones, en una mezcladora de bandeja. La mezcla final obtenida se comprime entonces hasta una tableta, utilizando un aparato Fette 3090. El recubrimiento se aplica utilizando un polímero de recubrimiento Opadry, para obtener tabletas recubiertas. Los perfiles de disolución de los Ejemplos 3 a 5, a un pH de 6.8, se muestran en la Figura 2, y el perfil de disolución del Ejemplo 6, a un pH de 4.5, se muestra en la Figura 3.

#### Ejemplo: Prueba de Disolución.

Las tabletas de los Ejemplos se prueban para determinar su disolución en 900 mL de regulador de fosfato a un pH de 6.8, con las paletas a 50 rpm.

El ensamble consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor, y una paleta formada a partir de un aspa y una flecha como el elemento de agitación. El recipiente se sumerge parcialmente en un baño de agua adecuado de un tamaño conveniente, o se coloca en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento permite tener la temperatura dentro de los recipientes a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$  durante la prueba, y mantener el fluido del baño en un movimiento suave y constante. Ninguna parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en donde se coloca el ensamble, contribuye con un movimiento, agitación, o vibración significativos más allá que los debidos al elemento de agitación de rotación suave. El aparato que permite hacer la observación de la muestra y el elemento de agitación durante la prueba, tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 mm a 210 mm, y su diámetro interno es de 98 mm a 106 mm. Sus lados tienen pestañas en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la evaporación. La flecha se coloca de tal manera que su eje no esté a más de 2 mm en cualquier punto desde el eje vertical del recipiente, y que gire suavemente sin ondular significativamente. La línea central vertical del aspa pasa a través del eje de la flecha, de tal manera que la parte inferior del aspa está al ras con la parte inferior de la flecha. El diseño de la paleta es como se muestra en USP <711> Figura 2. Se mantiene la distancia de  $25 \pm 2$  mm entre el aspa y el fondo interno del recipiente durante la prueba. El aspa y la flecha rígidas metálicas o adecuadamente inertes comprenden una sola entidad. Se puede emplear un diseño separable en dos partes adecuado, en el entendido de que el ensamble permanezca firmemente acoplado durante la prueba. El aspa y la flecha de la paleta se pueden recubrir con un recubrimiento inerte adecuado. La unidad de dosificación se deja hundirse hasta el fondo del recipiente antes de iniciar la rotación del aspa. Se puede conectar una pequeña pieza floja de material no reactivo, tal como no más de unas cuantas vueltas de alambre helicoidal, a las unidades de dosificación, que de otra manera flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos hundidores válidos.

Se coloca un L de una solución acuosa regulada, ajustada a un pH de  $6.8 \pm 0.05$  (solución reguladora de fosfato 0.05M obtenida mediante la disolución de 6.805 g de fosfato diácido de potasio y 0.896 g de hidróxido de sodio en, y diluyéndose hasta, 1,000 mL con agua, y ajustando el pH hasta  $6.8 \pm 0.05$  utilizando hidróxido de sodio 0.2M o ácido fosfórico 1M; posteriormente en la presente es referido como el "Medio de Disolución" (en el recipiente del aparato, se ensambla el aparato, se equilibra el medio de disolución a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , y se remueve el termómetro. Se coloca una forma de dosificación (por ejemplo, tableta o cápsula) sobre el aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire desde la superficie de la unidad de la forma de dosificación, e inmediatamente se opera el aparato a una velocidad de  $50 \pm 2$  rotaciones por minuto. Dentro del intervalo de tiempo especificado (por ejemplo, 10, 20, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos), o en cada uno de los tiempos mencionados, se retira una muestra (>1 mililitro) a partir de una zona a la mitad del camino entre la superficie del Medio de Disolución, y la parte superior del aspa giratoria, a no menos de 1 cm desde la pared del recipiente. [NOTA - las alícuotas extraídas para el análisis son reemplazadas con

5 volúmenes iguales de Medios de Disolución frescos a 37°C, o, cuando se pueda demostrar que no es necesario el reemplazo del medio, se corrige el cambio de volumen en el cálculo. El recipiente se mantiene cubierto por la duración de la prueba, y se verifica la temperatura de la mezcla bajo prueba en los tiempos adecuados]. La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo un filtro de PVDF de 0.45 micras (Millipore), y se detectan los primeros mL (de 2 a 3 mL) del filtrado. El análisis se lleva a cabo mediante HPLC o detección ultravioleta. La prueba se repite cuando menos seis veces, con las unidades de las formas de dosificación adicionales.

Sus perfiles de disolución se muestran en la Figura 1 y en la Figura 2. Se libera más del 90 % del agente terapéutico a partir de las tabletas tanto del Ejemplo 1 como del Ejemplo 2 en menos de 10 minutos, y se libera más del 70 % del agente terapéutico a partir de las tabletas de los Ejemplos 3 a 5 en menos de 20 minutos.

10 Las tabletas de los Ejemplos también se pueden probar utilizando el método anterior a un pH de 4.5, llevando a cabo el método como se describe anteriormente, y aplicando las siguientes modificaciones:

La preparación de la solución reguladora de fosfato a un pH de 4.5 se logra mediante la disolución de 13.61 g de dihidrógeno fosfato de potasio en 750 ml de agua, ajustando el pH, si es necesario, con hidróxido de sodio 0.1M o con ácido clorhídrico 0.1M, y diluyendo hasta 1000.0 ml con agua.

15 Condición de prueba de disolución a un pH de 4.5:

Condiciones

Velocidad de rotación 75 ± 3 rotaciones por minuto.

Medio de prueba Solución reguladora de fosfato, pH de 4.5

Volumen del medio de prueba 1000 ml.

20 El perfil de disolución para el Ejemplo 6, a un pH de 4.5, se muestra en la Figura 3. Se libera más del 80 % del agente terapéutico a partir de las tabletas del Ejemplo 6 en menos de 20 minutos.

#### Ejemplos: Medición de los parámetros farmacocinéticos.

1) Dosis de 5 a 80 mg:

25 El estudio emplea un diseño de grupos paralelos de dos períodos, controlado por placebo, con una sola dosis ascendente (5, 20, 80 mg de LCZ696, y 40 mg de Diovan® (formulación comercializada de valsartan)), con la selección de la dosis basada en la guía de exploración industrial de la FDA. Las dosificaciones de LCZ696 se obtienen utilizando las tabletas de 5 mg y 50 mg, fabricadas como anteriormente, y empleando, para las tabletas de múltiples dosis de 20 mg y de 80 mg, una concentración de 5 mg y/o 50 mg.

30 Con el fin de hacer posible la comparación de la exposición al valsartan entre LCZ696 y Diovan® en diferentes niveles de dosis, se normalizan los valores de exposición al valsartan (AUC) y  $C_{max}$  hasta la cantidad real de valsartan libre de sal anhidra administrada (normalizada por el equivalente en mg). Los valores  $AUC_{0-24}$  se calculan como nanog•hora/mililitro/equivalente en mg de valsartan, y se comparan las medias geométricas. La biodisponibilidad relativa promedio de valsartan con la administración de LCZ696 es sustancialmente más alta que con Diovan®, con la proporción de las medias geométricas para las tres cohortes de LCZ696 en el intervalo del 107 % al 249 %. Las exposiciones de valsartan en seguida de la administración de LCZ696 son lineales con la dosis, y debido a que no hay desviaciones estadísticamente significativas en la exposición de valsartan normalizado a la dosis entre las tres cohortes, se combinan los datos de las tres cohortes (n=24), para obtener una estimación agrupada de la biodisponibilidad relativa de valsartan para LCZ696, comparándose con 40 mg de Diovan®. Los valores de exposición (AUC) y  $C_{max}$  normalizados a los equivalentes en mg del valsartan libre de sal anhidra, se resumen en la Tabla 4.

45 La velocidad y el grado de absorción de valsartan con LCZ696 son mayores que con Diovan®. La  $C_{max}$  normalizada equivalente de la dosis de valsartan es más alta en seguida de la administración de LCZ696 que en seguida de la administración de Diovan® (la proporción de las medias geométricas para la AUC es del 161 %, 90 %. CI: 140-185 %). También, se observa una tendencia hacia un  $C_{max}$  más corto (promedio de 1.3 a 1.8 horas) para valsartan en seguida de la administración de LCZ696, que aquél promedio de 2.4 a 3.0 horas) en seguida de la administración de Diovan®.

Tabla 4: Resumen de los parámetros farmacocinéticos normalizados a la dosis sobre el valsartan para cada cohorte, y para los datos agrupados

	Parámetros farmacocinéticos normalizados a la dosis	Medias Geométricas		Proporción de LCZ696/Diovan	90% CI de proporción
		LCZ696	40 mg Diovan®		
Cohorte A (5 mg de LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	372	205	1.81	1.32-2.49
	AUC <sub>0-24</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	364	201	1.81	1.31-2.50
	Cmax ng/ml/equivalente en mg	56	27	2.09	1.29-3.38
Cohorte B (20 mg de LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	284	206	1.38	1.08-1.77
	AUC <sub>0-24</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	280	203	1.38	1.07-1.77
	Cmax ng/ml/equivalente en mg	44	26	1.69	1.26-2.27
Cohorte C (80 mg de LCZ696)	AUC <sub>0-inf</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	245	149	1.64	1.31-2.06
	AUC <sub>0-24</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	244	146	1.67	1.33-2.08
	Cmax ng/ml/equivalente en mg	43	20	2.1	1.55-2.86

	Parámetros farmacocinéticos normalizados a la dosis	Medias Geométricas		Proporción de LCZ696/Diovan	90% CI de proporción
		LCZ696	40 mg Diovan®		
Cohortes Combinadas A-B-C	AUC <sub>0-inf</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	296	185	1.6	1.39-1.84
	AUC <sub>0-24</sub> ng•h/ml/equivalente en mg	292	182	1.61	1.40-1.85
	C <sub>max</sub> ng/ml/equivalente en mg	47	24	1.95	1.62-2.36

• Basándose en las exposiciones normalizadas a la dosis al valsartan, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre las cohortes, y por consiguiente, se agruparon los datos de tres cohortes.

2) Dosis de 50 a 1200 mg:

5 Este estudio utiliza un diseño de una sola dosis y de múltiples dosis ascendentes intercalado (de selección aleatoria, doble-ciego, controlado por placebo, con retardo de tiempo, de grupos paralelos), para evaluar la seguridad, tolerabilidad, y farmacocinética del LCZ696 en voluntarios saludables. Las dosis para este estudio son como sigue: 200, 600, 900, y 1200 mg para las cohortes de una sola dosis; 50, 200, 600, y 900 mg para las cohortes de múltiples dosis, durando 14 días.

10 Las estimaciones de  $t_{max}$  y  $t_{1/2}$  promedio para todos los analitos son consistentes con los hallazgos anteriores obtenidos a partir del estudio de una sola dosis anterior de dosis más bajas (es decir, el estudio anterior).

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

15 Tabla 5: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de LCZ696 para el valsartan en seguida de la administración de una sola dosis

	$t_{max}$ (h)	C <sub>max</sub> ng/ml	AUC <sub>0-24</sub> (ng•h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
200 mg:	1.7	3309	16970	11.7
600 mg:	1.9	7269	40645	16.6

ES 2 587 336 T3

	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ ng/ml	$AUC_{0-24}$ (ng•h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
900 mg:	2.2	8374	53568	14.9
1200 mg:	2.2	7448	60118	8.9

Tabla 6: Resumen de los parámetros farmacocinéticos de LCZ696 para el valsartan en seguida de la administración diaria durante 14 días

	$t_{max}$ (h)	$C_{max}$ 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, que comprende

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

(b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable,

en donde el compuesto está presente en en una concentración de dosis de 100, 200 o 400 mg que corresponde a la cantidad respectiva combinada de ácido libre valsartán y etil éster del ácido (2R,4S)-5-bifenil-4-il-4-(3-carboxi-propionilamino)-2-metil-pentanoico en una proporción de 1:1 por forma de dosificación unitaria, y en donde la forma de dosificación oral sólida es una tableta compactada con rodillo.

2. La forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha tableta es una formulación de liberación inmediata.

3. Un proceso para hacer la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende los pasos de

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

(b) compactar dicha mezcla por compactación con rodillo;

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

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

4. Un proceso para fabricar la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende los pasos de

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

(b) mezclar el material tamizado para formar un material mezclado;

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

(d) moler el material compactado para formar un material molido;

(e) opcionalmente mezclar el material molido con excipientes adicionales farmacéuticamente aceptables, para formar una mezcla final;

(f) comprimir la mezcla final para formar una tableta, y

(g) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película, con el objeto de obtener las tabletas recubiertas de película.

5. La forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la forma de dosificación oral proporciona una tasa de absorción de ácido libre valsartán con un  $t_{max}$  de 1 a 2.2 h después de la administración de una dosis individual de dicha forma de dosificación.

Figura 1

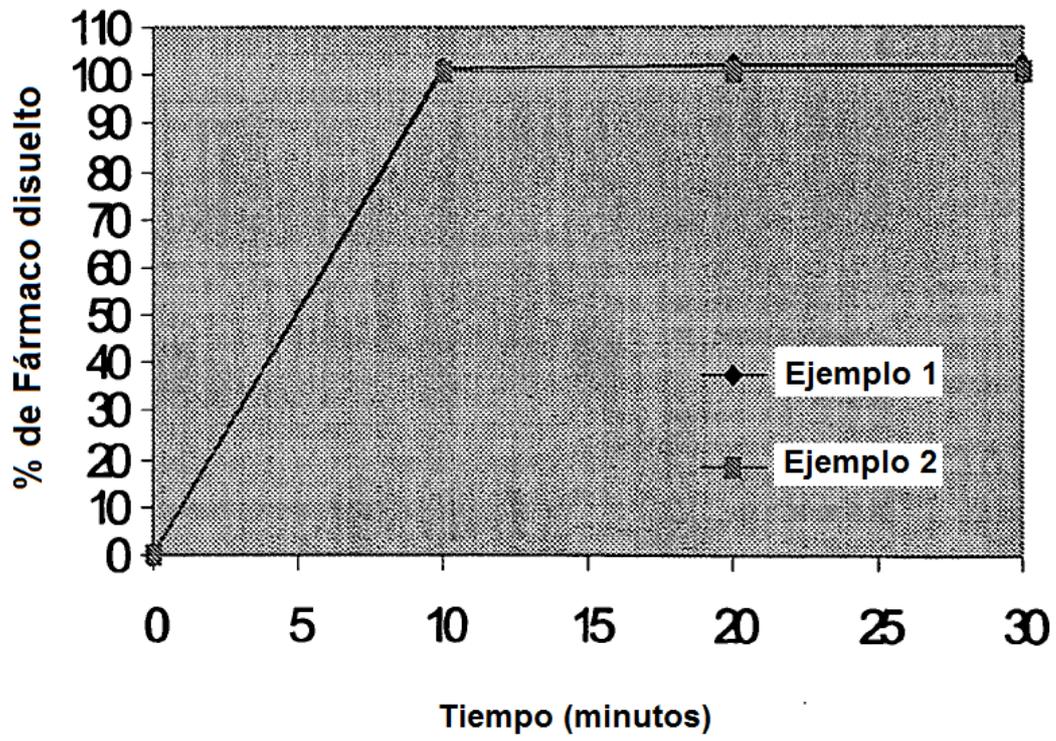


Figura 2

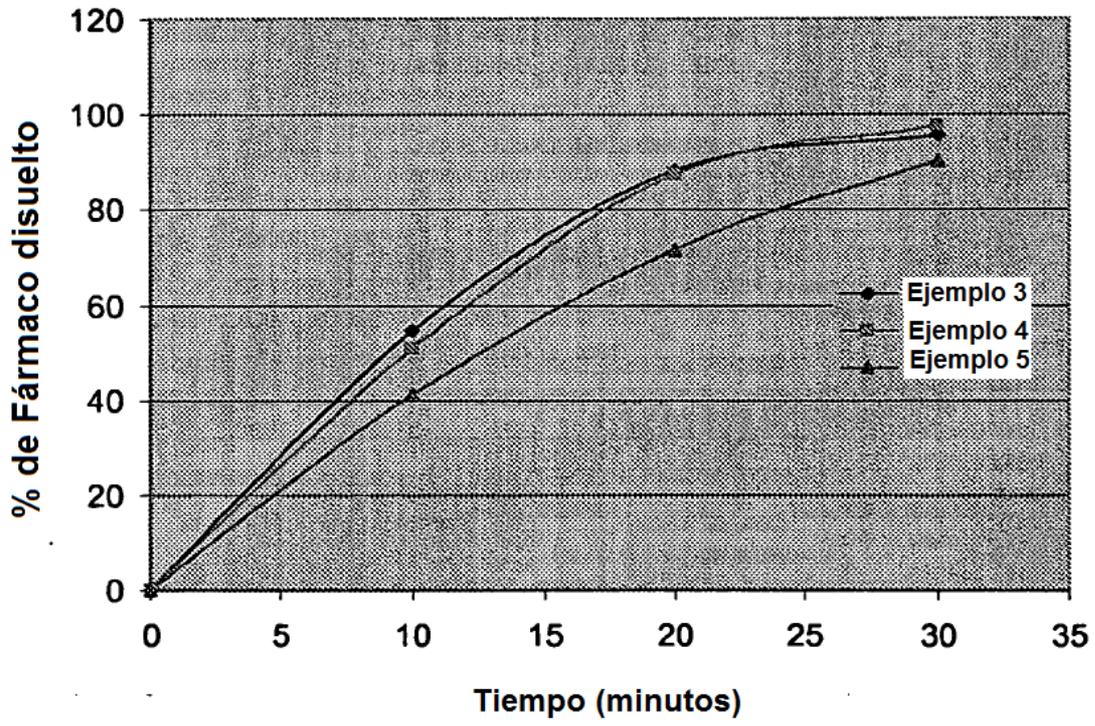


Figura 3

