

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 704 979**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/549** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.06.2007 PCT/EP2007/005476**

87 Fecha y número de publicación internacional: **27.12.2007 WO07147596**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.06.2007 E 07785832 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.10.2018 EP 2034968**

54 Título: **Formulaciones galénicas de aliskiren e hidroclorotiazida**

30 Prioridad:

**23.06.2006 GB 0612540**

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

**21.03.2019**

73 Titular/es:

**NODEN PHARMA DAC (100.0%)  
D'Olier Chambers, 16A D'Olier Street  
Dublin 2, IE**

72 Inventor/es:

**WILLMANN, MATTHIAS**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 704 979 T3

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

## DESCRIPCIÓN

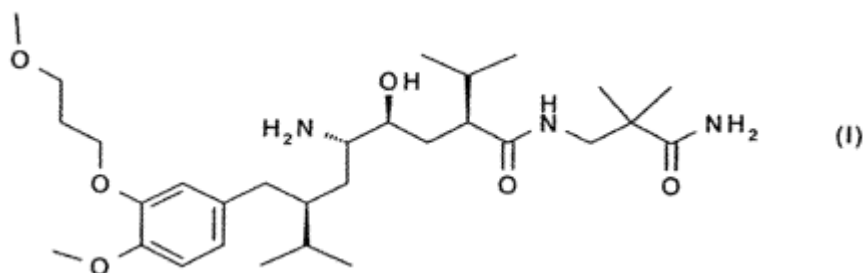
Formulaciones galénicas de aliskiren e hidroclorotiazida.

La presente invención se refiere a formas de dosificación oral sólidas que comprenden un inhibidor de la renina activo por vía oral, aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, e hidroclorotiazida (HCTZ) como ingredientes activos en un medio portador apropiado. En particular, la presente invención proporciona formulaciones galénicas que comprenden la sal hemifumarato aliskiren en combinación con hidroclorotiazida (HCTZ). La presente invención también se refiere a los procedimientos para su preparación y a su uso para la fabricación de medicamentos.

En lo que sigue, el término "aliskiren", si no se define específicamente, se debe entender tanto como la base libre y como una sal del mismo, especialmente una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, más preferiblemente un hemifumarato del mismo.

La renina liberada de los riñones escinde el angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido angiotensina I. A su vez, es escindido por la enzima convertidora de angiotensina en los pulmones, riñones y otros órganos para formar el octapéptido angiotensina II. El octapéptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente por la vasoconstricción arterial como indirectamente al liberar de las glándulas suprarrenales la hormona que retiene los iones de sodio, la aldosterona, acompañada por un aumento en el volumen de líquido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina producen una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado, se produce una menor cantidad de angiotensina II. La concentración reducida de esa hormona peptídica activa es la causa directa de, por ejemplo, el efecto antihipertensivo de los inhibidores de renina. De acuerdo con lo anterior, los inhibidores de renina, o las sales de los mismos, se pueden emplear, por ejemplo, como antihipertensivos o para tratar la insuficiencia cardíaca congestiva.

El inhibidor de la renina, aliskiren, en particular, un hemifumarato del mismo, se sabe que es eficaz en el tratamiento de la reducción de la presión sanguínea independientemente de la edad, el sexo o la raza y también es bien tolerado. El aliskiren en forma de la base libre se representa mediante la siguiente fórmula



y químicamente definido como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida. Como se describió anteriormente, la más preferida es la sal hemifumarato del mismo que se describe específicamente en el documento EP 678503 A como el ejemplo 83.

La hidroclorotiazida es un diurético conocido y la combinación con Aliskiren se describe, por ejemplo, en el documento WO02/40007.

La administración oral de tales agentes farmacéuticos como comprimidos o cápsulas tiene ciertas ventajas sobre la administración parenteral tal como i.v. o i.m. Las enfermedades que requieren tratamiento con formulaciones inyectables dolorosas se consideran más graves que aquellas afecciones que se pueden tratar con formas de dosificación oral. Sin embargo, se considera que la principal ventaja con las formulaciones orales es su idoneidad para la autoadministración, mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o personal paramédico.

Sin embargo, el aliskiren es difícil de formular y no es trivial hacer formulaciones orales en forma de comprimidos de una manera confiable y robusta. En una formulación galénica que comprende aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se necesita una alta cantidad de la sustancia farmacológica (DS) con propiedades que dificulten la formulación de comprimidos.

Por ejemplo, el aliskiren tiene un hábito de cristal en forma de aguja, que tiene una influencia negativa en las propiedades a granel de la sustancia farmacéutica, por ejemplo, las propiedades de flujo y la densidad aparente. El comportamiento de compresión de la sustancia farmacológica es deficiente, lo que conduce a enlaces interparticulados débiles y cambios de polimorfismo bajo presión. Aliskiren tiene un fuerte componente elástico que también conduce al debilitamiento de los enlaces interparticulados. La alta dosis (hasta 300 o 600 mg de la base libre por comprimido) hace necesaria una alta relleno de fármaco para lograr un tamaño de comprimido razonable.

5 La calidad de la sustancia farmacéutica es muy variable con el efecto sobre la procesabilidad de un comprimido, por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula, la densidad aparente, la fluidez, el comportamiento de humectación, el área de superficie y la tendencia a la adherencia. Además, el aliskiren es altamente higroscópico. Después del contacto con el agua y la eliminación del agua, el polimorfismo de la sustancia farmacéutica cambia a un estado amorfo, que muestra una estabilidad inferior en comparación con el estado cristalino. La combinación de estos obstáculos hace que un procedimiento estándar de fabricación de comprimidos sea extremadamente difícil. Una forma de dosificación oral sólida de Aliskiren se describe en el documento WO2005/089729.

10 Se cree que las dificultades encontradas con Aliskiren para preparar formulaciones orales en forma de comprimidos de manera confiable y robusta se potencian cuando se usan en combinación con otros agentes terapéuticos, en particular HCTZ. La compresión directa no es una opción viable para la producción rutinaria de Aliskiren debido a, por ejemplo, la alta higroscopicidad, la estructura de la partícula en forma de aguja, la escasa fluidez con los problemas de procesabilidad resultantes y los problemas de uniformidad de la dosis. Un procedimiento de compactación con rodillo conduce a una reducción del alto volumen aparente de la sustancia farmacéutica. Sin embargo, la precompresión de la sustancia farmacéutica durante la compactación con rodillo hace que una compresión adicional en comprimidos con suficiente dureza y resistencia a la friabilidad sin una gran cantidad de excipientes sea extremadamente difícil debido a la baja capacidad de compresión de la sustancia farmacéutica. Aliskiren tiende a sufrir un cambio de polimorfo a un estado amorfo más alto bajo presión, por ejemplo, compresión. La compactación con rodillo conduce a un material vítreo con poca capacidad de compresión y un perfil de liberación inadecuado. En consecuencia, los métodos desarrollados, por ejemplo, una formulación que contiene HCTZ y valsartán como se describe en el documento WO97/49394 que implica métodos de compresión no es aplicable en el presente caso.

15 Además, cuando se usa una formulación que contiene Aliskiren y HCTZ, las tasas de disolución de ambos agentes terapéuticos deben controlarse para que estén dentro de un intervalo aceptable y estas tasas de disolución se deben equilibrar con características de dureza y friabilidad suficientes.

20 Se encontró que varios métodos eran inadecuados para resolver el objeto de la presente invención para preparar la formulación reivindicada. Además de los métodos de compresión inadecuados mencionados anteriormente, también se encontró que la granulación en húmedo de la sustancia farmacéutica de Aliskiren y HCTZ era inapropiada debido a un perfil de liberación de fármaco demasiado lento después del almacenamiento. Diversos métodos de preparación de formulaciones que contienen Aliskiren en la fase interna y HCTZ en la fase externa tampoco tuvieron éxito y dieron como resultado características de flujo deficientes o bajas tasas de disolución.

25 De acuerdo con lo anterior, debe desarrollarse una formulación galénica apropiada y robusta que supere los problemas anteriores relacionados con las propiedades del aliskiren, en particular cuando se formule junto con HCTZ.

La presente invención ha resuelto los problemas anteriores dando como resultado una formulación robusta que evita todas las desventajas anteriores y en un procedimiento apropiado para la fabricación a gran escala de formas de dosificación oral sólidas.

30 La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
  - c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa;
- en la que dicha forma de dosificación oral sólida se realiza mediante un procedimiento que comprende las etapas de:

35 i) granulación de

- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
- c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa, y aditivos con un líquido de granulación;

40 ii) secado de un granulado resultante;

iii) mezcla del granulado seco con excipientes de fase externa;

iv) compresión de una mezcla resultante para formar una dosis oral sólida como un comprimido de núcleo; y

45 v) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película;

- en la que la preparación de la fase granular en las etapas (i) y (ii) se realiza como dos fases separadas, una que contiene el componente (a), la otra que contiene el componente (b); en la que la fase que contiene el componente (a) experimenta granulación húmeda orgánica y la fase que contiene el componente (b) experimenta granulación húmeda acuosa; y mediante el cual las dos fases granulares se combinan antes de la etapa (iii); y
- 5 en la que el componente (c) está presente en la fase granular que contiene el componente (b).
- Se encontró sorprendentemente que el relleno hidrófilo tiene una influencia positiva en los tiempos de desintegración y, de este modo, en las tasas de disolución de los agentes terapéuticos. Esto fue completamente inesperado, ya que por lo general el propósito de un relleno es impartir buenas características de flujo y compresión al material. Debido a estos efectos, la cantidad de desintegrante se puede reducir. Aunque es deseable una cantidad relativamente alta de agente desintegrante para asegurar altas velocidades de disolución, esto tiene ciertas desventajas cuando se aplica un recubrimiento acuoso al núcleo del comprimido más adelante. Por lo tanto, si se puede evitar una cantidad relativamente alta de desintegrante debido al uso del relleno hidrófilo, la forma de dosificación oral resultante también es más robusta que antes.
- 10
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde 25 a 47% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- 15
- En otra realización preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad de 26 a 46, preferiblemente de 28 a 44% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- Se prefiere que el componente (a) esté presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 600 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.
- 20
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria, en particular 75, 150 o 300 mg.
- En una realización preferida adicional de la presente invención, la dosis de aliskiren está en forma de un hemifumarato del mismo y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, aproximadamente 332 o aproximadamente 663 mg por forma de dosificación unitaria.
- 25
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad que varía desde 0.5 a 10%, tal como 1 a 6%, en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- En otra realización preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad de 1.4 a 5.5, preferiblemente de 1.5 a 1.8, de 2.7 a 3.1 o de 4.6 a 5.0% en peso, en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- 30
- Se prefiere que el componente (b) esté presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 6 mg a aproximadamente 30 mg por forma de dosificación unitaria.
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (b) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 12.5 a aproximadamente 25 mg por forma de dosificación unitaria, en particular 12.5 o 25 mg.
- 35
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde 3 a 30% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- En otra realización preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad de más de 5 a 25, preferiblemente de 5.5 a 7, de 10 a 13 o de 18 a 21% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- 40
- Se prefiere que el componente (c) esté presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 30 mg y aproximadamente 150 mg por forma de dosificación unitaria.
- En una realización preferida de la presente invención, el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg por forma de dosificación unitaria, en particular 50 o 100 mg.
- El relleno hidrófilo del componente (c) de la presente invención es una mezcla de lactosa y almidón de trigo. Se prefiere una mezcla tal como una mezcla 2:1, 1:2 o 1:1, más preferiblemente una mezcla 1:1.
- 45
- La relación en peso del componente (a) con el componente (b) varía preferiblemente desde aproximadamente 4:1 a aproximadamente 30:1, más preferiblemente desde aproximadamente 6:1 a aproximadamente 24:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 6:1, 12:1 o 24:1 en base a la base libre. Cuando se usa una sal tal como el hemifumarato, las relaciones se adaptarán de acuerdo con lo anterior. Para las siguientes relaciones, los números se refieren al componente (a), refiriéndose de este modo a la base libre o la sal, en particular el hemifumarato.

La relación en peso del componente (a) con el componente (c) varía preferiblemente desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 10:1, más preferiblemente desde aproximadamente 1.2:1 a aproximadamente 8:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 1.5-7:1, tal como 1.5-1.7:1, 6.0-6.8:1 o 3.0 a 3.4:1.

5 La relación en peso del componente (b) con el componente (c) varía preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.6:1, más preferiblemente desde aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 0.3:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 0.25:1.

10 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención muestran propiedades de liberación de fármaco (DR) deseables. Preferiblemente, la DR es al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, después de 45 min. para el componente (a). Preferiblemente, la DR es al menos el 75%, más preferiblemente al menos el 80%, después de 60 min. para el componente (b). La DR se mide mediante métodos estándar conocidos para los expertos en el arte; véase el procedimiento armonizado que se establece en las farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP.

15 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención también tienen una baja friabilidad. Preferiblemente, la friabilidad no es más del 0.8%, más preferiblemente no más del 0.4%. La friabilidad se mide mediante métodos estándar conocidos para los expertos en el arte; véase el procedimiento armonizado que se establece en las farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP.

Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención también tienen una propiedad de desintegración deseable. Preferiblemente, el tiempo de desintegración no es más de 40 min, más preferiblemente no más de 30 min, tal como por debajo de 27 min. El tiempo de desintegración se mide mediante métodos estándar conocidos para el experto en el arte; véase el procedimiento armonizado que se establece en las farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

20 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención también tienen una dureza suficiente. Preferiblemente, la dureza está en un intervalo para garantizar una baja friabilidad, buena capacidad de recubrimiento, convenientemente rápidos tiempos de desintegración y, por lo tanto, altas velocidades de disolución en el tiempo. Los valores reales para la dureza dependen del tamaño de la forma de dosificación oral. Para las formas de dosificación oral con 75 mg de aliskiren en base a la base libre, los intervalos preferidos están entre 65 y 140N, más preferiblemente 70 a 130N, tal como 73 a 125N. Para las formas de dosificación oral con 150 mg de aliskiren en base a la base libre, los intervalos preferidos están entre 150 a 240N, más preferiblemente 155 a 225N, tales como 160 a 220N. Para las formas de dosificación oral con 300 mg de aliskiren en base a la base libre, los intervalos preferidos están entre 160 a 270N, más preferiblemente 175 a 260N, tal como 180 a 250N. La dureza citada se refiere a la dureza del núcleo de una forma de dosificación oral sólida. La dureza se mide mediante métodos estándar conocidos para los expertos en el arte, por ejemplo, usando equipos de Erweka y Pharmatest.

35 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención proporcionan la administración del ingrediente activo en una forma oral relativamente pequeña de suficiente dureza y cortos tiempos de desintegración. Adicionalmente, las formas de dosificación oral obtenidas son estables tanto para el procedimiento de producción como durante el almacenamiento, por ejemplo, durante aproximadamente 2 años en envases convencionales, por ejemplo, envases de blíster de aluminio sellados.

Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad del ingrediente o agente activo que detiene o reduce el progreso de la condición que se está tratando o que, de otra forma, cura o actúa de manera paliativa total o parcialmente sobre la condición.

40 El aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede preparar, por ejemplo, de una manera conocida per se, especialmente como se describe en el documento EP 678503 A, por ejemplo, en el ejemplo 83.

La hidroclorotiazida es un agente terapéutico conocido que es útil en el tratamiento de la hipertensión.

Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende por lo general una cápsula o más preferiblemente un comprimido o un comprimido recubierto con película.

45 Una forma de dosificación oral sólida según la presente invención puede comprender además aditivos o excipientes que son apropiados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida según la presente invención. Se pueden usar auxiliares para la preparación de comprimidos, comúnmente usados en la formulación de comprimidos y se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema, véase en particular "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4th Edition, ECV Aulendorf 1996, que se incorpora en este documento como referencia. Estos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, surfactantes, formadores de película, suavizantes, pigmentos y similares.

50 En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende como aditivo un relleno adicional además del componente (c).

En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende como un aditivo, por ejemplo, además de un relleno adicional, un desintegrante.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende como un aditivo, por ejemplo, además de un relleno adicional y un desintegrante, un lubricante.

En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende como un aditivo, por ejemplo, además de un relleno adicional, un desintegrante y un lubricante, un deslizante.

5 En una realización preferida, la forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende como un aditivo, por ejemplo, además de un relleno adicional, un desintegrante, un lubricante y un deslizante, un aglutinante.

Como rellenos, se pueden mencionar particularmente las celulosas, por ejemplo, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y, preferiblemente, celulosa microcristalina, por ejemplo, productos disponibles con las marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL.

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

15 Como desintegrantes, se puede mencionar particularmente la carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), la carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na), la PVP reticulada (por ejemplo, CROSPOLIDONA, POLYPLASDONA o KOLLIDON XL), ácido alginico, alginato de sodio y goma guar, más preferiblemente PVP reticulada (CROSPOLIDONA), CMC reticulada (Ac-Di-Sol), carboximetilalmidón-Na (PIRIMOJEL y EXPLOTAB). El desintegrante más preferido es la CROSPOLIDONA.

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

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

25 Los aditivos para usar como materiales de recubrimiento de película comprenden polímeros tales como HPMC, PEG, PVP, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), alcohol de polivinilo (PVA) y azúcar como formadores de película. Un material de recubrimiento más preferido es HPMC, especialmente HPMC 3 cps (cantidad preferida de 5-6 mg/cm<sup>2</sup>), y mezclas de los mismos con aditivos adicionales, por ejemplo, aquellos disponibles bajo la marca registrada OPADRY. Otros aditivos comprenden pigmentos, colorantes, lacas, TiO<sub>2</sub> y óxidos de hierro más preferidos, agentes antiadherentes como el talco y suavizantes como PEG 3350, 4000, 6000, 8000 u otros. Los aditivos más preferidos son el talco y el PEG 4000.

30 Por lo tanto, una forma de dosificación oral sólida según la presente invención puede comprender aditivos adicionales que incluyen, pero no se limita a, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen anteriormente o más abajo.

35 La forma de dosificación oral sólida puede comprender un desintegrante como aditivo. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes adicionales y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen en este documento anteriormente o más abajo.

40 La forma de dosificación oral sólida puede comprender un desintegrante y un relleno adicional como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen en este documento anteriormente o más abajo.

45 La forma de dosificación oral sólida puede comprender un desintegrante, un relleno adicional y un lubricante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, deslizantes, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen en este documento anteriormente o más abajo.

50 La forma de dosificación oral sólida puede comprender un desintegrante, un relleno adicional, un lubricante y un deslizante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen en este documento anteriormente o más abajo.

- 5 La forma de dosificación oral sólida puede comprender un desintegrante, un relleno adicional, un lubricante, un deslizante y un aglutinante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son preferiblemente aquellas como se definen en este documento anteriormente o más abajo.
- Un experto en el arte puede seleccionar y usar uno o más de estos aditivos, teniendo en cuenta las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral sólida mediante experimentación rutinaria y sin ninguna carga indebida.
- 10 La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, deslizante, aglutinante, desintegrante, relleno o diluyente y lubricante o recubrimiento de película puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica. De este modo, por ejemplo, la cantidad de lubricante puede variar dentro de un intervalo de 0.2 a 5% en peso, en particular, para estearato de Mg desde 0.5 a 2.0% en peso, por ejemplo, de 0.8 a 1.5% en peso; la cantidad de aglutinante puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, desde 2 a 4% en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, desde 8 a 14% en peso, preferiblemente desde 9 a 13% en peso; la cantidad de relleno o diluyente adicional puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 80% en peso, por ejemplo, desde 20 a 35% en peso; mientras que la cantidad de deslizante puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 5% en peso, por ejemplo desde 0.4 a 2% en peso; y la cantidad de cubierta de película puede variar dentro de un intervalo de 0 a 20 mg/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, 4 a 7 mg/cm<sup>2</sup>.
- 15 Una característica de las presentes formas de dosificación oral sólidas es que contienen solo una cantidad relativamente pequeña de aditivos dado el alto contenido del agente activo. Esto permite la producción de formas de dosificación unitaria físicamente pequeñas. La cantidad total de aditivos en una dosis unitaria no recubierta dada puede ser aproximadamente el 70% o menos en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral sólida, más particularmente de aproximadamente el 65% o menos. Preferiblemente, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente 50 a 64% en peso, más particularmente, el contenido de aditivo varía desde aproximadamente 55 a aproximadamente 63% en peso.
- 20 Una cantidad preferida de un relleno adicional, especialmente de celulosa microcristalina, varía desde aproximadamente 20 a 35, más preferiblemente de 22 a 33% en peso por forma de dosificación unitaria. Esta cantidad de relleno puede contribuir a una dureza deseada de la forma de dosificación oral.
- 25 Una cantidad preferida de un aglutinante, especialmente de PVP K 30, varía desde aproximadamente 2 a 4, más preferiblemente de 2.1 a 3.2% en peso por forma de dosificación unitaria.
- Una cantidad preferida de un desintegrante, especialmente de CROSPVIDONA, varía desde aproximadamente 0 a 20, más preferiblemente de 8 a 14, más preferiblemente de 9 a 13% en peso por forma de dosificación unitaria. Debido al uso del componente (c), la cantidad de desintegrante se puede controlar ventajosamente para evitar un perfil de desintegración no deseado, en particular para evitar una cantidad demasiado alta de desintegrante que pueda tener un impacto negativo en el recubrimiento acuoso posterior.
- 30 Una cantidad preferida de un deslizante, especialmente de dióxido de silicio coloidal, varía desde aproximadamente 0 a 5, más preferiblemente de 0.4 a 2.0, más preferiblemente de 0.6 a 1.8% en peso por forma de dosificación unitaria. Además, un agente deslizante adicional, tal como el talco, puede estar presente preferiblemente en cantidades de aproximadamente 0 a 5, más preferiblemente 0.3 a 2.0, más preferiblemente 0.4 a 1.8% en peso por forma de dosificación unitaria.
- 35 Una cantidad preferida de un lubricante, especialmente de estearato de Mg, varía desde aproximadamente 0.8 a 1.8, más preferiblemente de 1.0 a 1.5% en peso por forma de dosificación unitaria.
- 40 Las cantidades proporcionadas en este documento para los aditivos se aplican igualmente a la forma de dosificación unitaria no recubierta, así como a la forma de dosificación unitaria final recubierta.
- 45 Una cantidad preferida de un recubrimiento de película, especialmente de HPMC 3 cps, varía desde aproximadamente 4 a 7 mg/cm<sup>2</sup> por forma de dosificación unitaria.
- Las cantidades preferidas de componente (a) y aditivos se muestran adicionalmente en los ejemplos ilustrativos.
- 50 Las cantidades absolutas de cada aditivo y las cantidades relativas a otros aditivos dependen de manera similar de las propiedades deseadas de la forma de dosificación oral sólida y también pueden ser elegidas por el experto en el arte mediante experimentación rutinaria sin una carga indebida. Por ejemplo, la forma de dosificación oral sólida se puede elegir para mostrar una liberación acelerada y/o retardada del agente activo con o sin control cuantitativo de la liberación del agente activo.
- 55 De este modo, cuando se desea una liberación acelerada, un desintegrante tal como PVP reticulada, por ejemplo, aquellos productos disponibles bajo las marcas comerciales POLYPLASDONA XL o KOLLIDON CL, en particular, tiene

- un peso molecular superior a 1,000,000, más particularmente, tiene una distribución del tamaño de partícula de menos de 400 micras o, preferiblemente, menos de 74 micras, o que comprende aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que producen una rápida desintegración del comprimido en presencia de agua, por ejemplo los llamados comprimidos efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, por lo general ácido cítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono químicamente combinado, por ejemplo, bicarbonato de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.
- 5
- Mientras que, si se desea una liberación retardada, se puede emplear tecnología de recubrimiento para multipartículas (por ejemplo, pellas, minicomprimidos), sistemas de matriz de cera, comprimidos de matriz polimérica o recubrimientos poliméricos u otras tecnologías convencionales en la técnica.
- 10
- El control cuantitativo de la liberación del agente activo se puede lograr mediante técnicas convencionales conocidas en la técnica. Tales formas de dosificación se conocen como sistemas osmóticos orales (por ejemplo, OROS), comprimidos recubiertos, comprimidos de matriz, comprimidos recubiertos a presión, comprimidos de múltiples capas y similares.
- En una forma de dosificación oral sólida, los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, PVP reticulada, PVP, PEG, CMC-Na o CMC-Ca, estearato de Mg, estearato de Ca o estearato de Al, sílice coloidal anhidra, talco, dióxido de titanio y pigmentos de óxido de hierro. Las cantidades de aditivo empleadas dependerán de la cantidad de agente activo que se vaya a usar. El estearato, por ejemplo, estearato de Mg se emplea preferiblemente en cantidades de 0.8 a 1.8% en peso. Mientras que la sílice se emplea preferiblemente en una cantidad desde 0.4 a 2.0% en peso.
- 15
- La cantidad de aliskiren en forma de su hemifumarato dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria no recubierta varía, preferiblemente, desde aproximadamente 83 a aproximadamente 663 mg, más preferiblemente, la cantidad de hemifumarato de aliskiren es aproximadamente 83, aproximadamente 166 o aproximadamente 332 mg por forma de dosificación unitaria.
- 20
- La relación en peso del componente (a) con el aglutinante varía preferiblemente desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 25:1, más preferiblemente desde aproximadamente 11:1 a aproximadamente 15:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 13.5-14:1.
- 25
- La relación en peso del componente (a) con el desintegrante varía preferiblemente desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, más preferiblemente desde aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 3.7:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 3.2-3.4:1.
- La relación en peso del componente (a) con los deslizantes varía preferiblemente desde aproximadamente 5:1 a aproximadamente 80:1, más preferiblemente desde aproximadamente 6:1 a aproximadamente 40:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 9-32:1.
- 30
- La relación en peso del componente (a) con el lubricante varía preferiblemente desde aproximadamente 20:1 a aproximadamente 50:1, más preferiblemente desde aproximadamente 22:1 a aproximadamente 38:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 24-36:1.
- 35
- La relación en peso del componente (b) con el aglutinante varía preferiblemente desde aproximadamente 0.2:1 a aproximadamente 5:1, más preferiblemente desde aproximadamente 0.3:1 a aproximadamente 3:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 0.5-2:1.
- La relación en peso del componente (b) con el desintegrante varía preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 1:1, más preferiblemente desde aproximadamente 0.1:1 a aproximadamente 0.7:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 0.2-0.6:1.
- 40
- La relación en peso del componente (b) con los deslizantes varía preferiblemente desde aproximadamente 0.8:1 y aproximadamente 3:1, más preferiblemente desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 2:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 1.1-1.5:1.
- La relación en peso del componente (b) con el lubricante varía preferiblemente desde aproximadamente 1:1 a aproximadamente 6:1, más preferiblemente desde aproximadamente 1.1:1 a aproximadamente 4:1. Más preferiblemente, la relación en peso es aproximadamente 1.2-3.8:1.
- 45
- Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención también pueden estar en forma de comprimidos recubiertos con película o grageas, en cuyo caso la forma de dosificación oral sólida se proporciona con un recubrimiento por lo general un polímero como HPMC, PVP o similares, azúcar, goma laca u otro recubrimiento de película completamente convencional en la técnica. Se llama la atención sobre los numerosos métodos conocidos de recubrimiento empleados en la técnica, por ejemplo, recubrimiento por aspersión en un lecho fluidizado, por ejemplo, mediante los métodos conocidos que utilizan aparatos disponibles de Aeromatic, Glatt, Wurster o Hüttlin, en un equipo de recubrimiento de cubetas perforadas, por ejemplo, por los métodos conocidos que usan aparatos de Accela Cota, Glatt, Driam u otros, u otros métodos convencionales en la técnica. Los aditivos comúnmente usados en la confección se pueden emplear en tales métodos.
- 50
- 55



Una realización adicional de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida según la presente invención.

De este modo, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de la presente invención que comprende:

- 5 i) granulación de
- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
- c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa, y aditivos con un líquido de granulación;
- 10 ii) secado de un granulado resultante;
- iii) mezcla del granulado seco con excipientes de fase externa;
- iv) compresión de una mezcla resultante para formar una dosis oral sólida como un comprimido de núcleo; y
- v) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película;
- 15 en la que la preparación de la fase granular en las etapas (i) y (ii) se realiza como dos fases separadas, una que contiene el componente (a), la otra que contiene el componente (b); en la que la fase que contiene el componente (a) experimenta granulación húmeda orgánica y la fase que contiene el componente (b) experimenta granulación húmeda acuosa; y mediante el cual las dos fases granulares se combinan antes de la etapa (iii); y
- en la que el componente (c) está presente en la fase granular que contiene el componente (b).
- 20 Se ha encontrado que este procedimiento es la mejor manera de fabricar formas de dosificación oral sólidas de aliskiren + HCTZ apropiadas, especialmente comprimidos, en contraste con otros métodos descritos anteriormente. La formulación resultante muestra las siguientes ventajas:
- Una carga de fármaco relativamente alta se puede lograr fácilmente;
  - Es posible la formulación de comprimidos con dureza suficiente, resistencia a la friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución, etc.
- 25 • La tendencia de adherencia y el flujo deficiente de la sustancia farmacológica se reducen al mínimo;
- Se logra un robusto procedimiento de fabricación del DP;
  - Se logra la ampliación de la formulación y el procedimiento que dan como resultado un desempeño de DP reproducible; y
  - Se alcanza la estabilidad suficiente para lograr una vida útil razonable.
- 30 Los excipientes se pueden distribuir parcialmente en la fase interna (granular) y parcialmente en la fase externa, que es el caso en la invención descrita. La celulosa microcristalina (relleno) y la CROSPVIDONA (desintegrante) están preferiblemente parcialmente en la fase interna y parcialmente en la externa, PVP K 30 (aglutinante), preferiblemente solo parte de la fase interna, siendo el aglutinante durante la granulación. El dióxido de silicio coloidal (deslizante) y el estearato de Mg (lubricante) están preferiblemente parcialmente en la fase interna y parcialmente en la externa. El talco (deslizante) está preferiblemente solo en la fase interna.
- 35 Por lo general, los excipientes de la fase interna, por ejemplo, el relleno, el aglutinante y el desintegrante, el relleno hidrófilo y la sustancia farmacológica se mezclan y se granulan para formar la fase granular o interna. Se obtienen dos fases granulares por separado, una que contiene el componente (a) y la otra que contiene el componente (b). El componente (c) está presente en la fase granular que contiene el componente (b).
- 40 El componente que contiene la fase granular (a) experimenta granulación húmeda orgánica y el componente que contiene la fase granular (b) experimenta granulación húmeda acuosa. Granulación húmeda acuosa significa que el líquido de granulación es o contiene agua, por lo que preferiblemente la granulación tiene lugar en presencia de pegamento de almidón como un líquido de granulación. El líquido de granulación para la granulación húmeda orgánica puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de PVP en las mezclas mencionadas anteriormente. Una mezcla preferida de etanol y agua varía desde aproximadamente 50/50 a aproximadamente 99/1 (% p/p), más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (% p/p). Una mezcla preferida de etanol, agua e isopropanol varía desde aproximadamente 45/45/5 a aproximadamente

98/1/1 (% p/p/p), más preferiblemente desde aproximadamente 88.5/5.5/6.0 a aproximadamente 91.5/4.5/4.0 (% p/p/p). En una realización preferida, la granulación se efectúa mediante una solución etanólica del aglutinante y etanol adicional.

5 El granulado se seca y preferiblemente se tamiza. Las dos fases granulares separadas se mezclan preferiblemente juntas antes de la adición de los excipientes de la fase externa.

La fase externa que contiene, por ejemplo, desintegrante, relleno, deslizante y lubricante, se tamiza al granulado seco y se mezcla. La mezcla se comprime en comprimidos (núcleos). Los núcleos se pueden recubrir opcionalmente con una cubierta de película.

10 La fase de granulado se define como la fase interna, los excipientes añadidos al granulado se definen como la fase externa de la mezcla de formación de comprimidos.

En el procedimiento para la preparación de formas de dosificación oral sólidas como se describe anteriormente en este documento, la forma de dosificación oral sólida se puede producir elaborando componentes como se define anteriormente en este documento en las cantidades apropiadas, para formar formas de dosificación unitarias.

15 Preferiblemente, los aditivos en la etapa (i) se seleccionan de un relleno, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y un aglutinante; y los excipientes de la fase externa en la etapa (iii) se seleccionan de un relleno, un desintegrante, un lubricante y un deslizante.

20 Se llama la atención sobre los numerosos métodos conocidos de granulación, secado y mezcla empleados en la técnica, por ejemplo, granulación por pulverización en un lecho fluidizado, granulación húmeda en un mezclador de alto cizallamiento, granulación por fusión, secado en un secador de lecho fluidizado, mezclando en una licuadora de caída libre o de tambor, comprimiendo en comprimidos en una prensa de comprimidos de un solo golpe o rotativa.

La fabricación del granulado se puede realizar en un equipo estándar apropiado para procesos de granulación acuosa u orgánica. La fabricación de la mezcla final y la compresión de los comprimidos también se puede realizar en equipos estándar.

25 Por ejemplo, la etapa (i) se puede llevar a cabo mediante un granulador de alto cizallamiento, por ejemplo, Collette Gral; la etapa (ii) se puede realizar en un secador de lecho fluido; la etapa (iii) se puede llevar a cabo mediante un mezclador de caída libre (por ejemplo, mezclador de contenedores, mezclador de tambor); y la etapa (iv) se puede llevar a cabo usando un método de compresión en seco, por ejemplo, una prensa de comprimidos rotativa.

Como se ha descrito anteriormente, los comprimidos de núcleo pueden entonces recubrirse opcionalmente con una película.

30 Debido a la alta higroscopicidad y la sensibilidad al agua del aliskiren con respecto a los cambios en el polimorfismo, el uso del agua se debe evitar preferiblemente para evitar que la sustancia farmacéutica cambie el polimorfismo por las razones indicadas anteriormente (estado amorfo, inferior). estabilidad química). Una solución para dicho problema es aplicar un procedimiento de recubrimiento de película orgánica.

35 La cubierta de película consiste preferiblemente en HPMC como el polímero, pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio como agente colorante, PEG como suavizante y talco como agente antiadherente. El uso de agentes colorantes o tintes puede servir para mejorar la apariencia, así como para identificar las composiciones. Otros tintes apropiados para su uso incluyen por lo general carotinoides, clorofila y lacas.

40 Las condiciones de recubrimiento de película deben garantizar que los núcleos de los comprimidos no absorban cantidades considerables de humedad y que la sustancia farmacéutica que se encuentra dentro de los comprimidos no entre en contacto con las gotas de agua. Esto se logra mediante ajustes de parámetros de procedimiento que reducen la cantidad de humedad que llega a los núcleos del comprimido.

45 Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención son útiles para disminuir la presión sanguínea, ya sea sistólica o diastólica o ambas. Las condiciones para las cuales son útiles las formas de dosificación oral sólidas incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea de tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada u otro secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, arteriosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva (tal como el Alzheimer) y accidente cerebrovascular, cefalea e insuficiencia cardíaca crónica.

50 La presente invención también se refiere al uso de una forma de dosificación oral sólida según la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión (ya sea sistólica, maligna, esencial, renovascular, diabética, aislada, u otro tipo secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, por ejemplo, Alzheimer, accidente cerebrovascular, cefalea e insuficiencia cardíaca crónica.

5 En última instancia, la dosis exacta del agente activo y la formulación particular que se administrará depende de una serie de factores, por ejemplo, la condición que se va a tratar, la duración deseada del tratamiento y la velocidad de liberación del agente activo. Por ejemplo, la cantidad requerida de agente activo y la tasa de liberación del mismo se pueden determinar sobre la base de técnicas in vitro o in vivo conocidas, determinando cuánto tiempo permanece una concentración de agente activo en particular en el plasma sanguíneo a un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

10 La descripción anterior describe completamente la invención, incluyendo realizaciones preferidas de la misma. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente descritas en este documento están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin más elaboración, se cree que un experto en el arte puede, usando la descripción precedente, utilizar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos en este documento se deben interpretar como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

#### Ejemplo 1: Formulaciones

Las composiciones de comprimidos de aliskiren 75 o 150 mg (base libre) y HCTZ 12.5 o 25 mg en mg/unidad.

Potencia de la dosis [mg]	Aliskiren/HCTZ 75/12.5	Aliskiren/HCTZ 150/25	Aliskiren/HCTZ 150/12.5
<b>Granulado de Aliskiren hemifumarato<sup>1</sup></b>			
	82.875	165.75	165.75
AVICEL PH102	45.125	90.25	90.25
PVP K30 PH	3.00	6.00	6.00
PVP-XL	7.10	14.20	14.20
PVP K30 PH en gran. liq.	3.00	6.00	6.00
Etanol desnat. con 5% de isopropanol <sup>2</sup>	-	-	-
<b>Aliskiren granulado total</b>	<b>141.10</b>	<b>282.20</b>	<b>282.20</b>
<b>HCTZ granulado</b>			
Hidroclorotiazida	12.50	25.0	12.50
Lactosa monohidrato	25.00	50.0	25.00
Almidón de trigo	24.50	49.0	24.50
Talco	4.15	8.3	4.15
Sílice, coloidal anhidra	3.50	7.0	3.50
Estearato de magnesio	0.35	0.7	0.35
Agua, purificada <sup>2</sup>	-	-	-
<b>HCTZ granulado total</b>	<b>70.00</b>	<b>140.00</b>	<b>70.00</b>
<b>Fase externa</b>			
PVP XL	18.00	36.00	35.50
<b>Fase externa</b>			
AVICEL PH102	22.00	44.00	30.50
Sílice, coloidal anhidra	0.90	1.80	1.80
Estearato de Mg	3.00	6.00	5.00
<b>Núcleo total</b>	<b>255.00</b>	<b>510.00</b>	<b>425.00</b>
<b>Cubierta</b>			

ES 2 704 979 T3

Premezcla básica negra	0.000	0.000	0.000
Premezcla básica roja	0.000	0.027	0.000
Premezcla básica blanca	13.000	17.397	16.000
Premezcla básica amarilla	0.000	0.576	0.000
Cubierta total	13.00	18.00	16.00
FCT total	268.00	528.00	441.00

<sup>1</sup> factor sal 1.1.05

<sup>2</sup> eliminado durante el procesamiento

Composiciones de comprimidos de aliskiren 300 mg (base libre) y HCTZ 12.5 o 25 mg en mg/unidad

Potencia de la dosis [mg]	Aliskiren/HCTZ 300/25	Aliskiren/HCTZ 300/12.5
<b>Aliskiren granulado</b>		
Aliskiren hemifumarato <sup>1</sup>	331.50	331.50
AVICEL PH102	180.50	180.50
PVP K30 PH	12.00	12.00
PVP-XL	28.40	28.40
PVP K30 PH en gran. liq.	12.00	12.00
Etanol desnat. con Isopropanol al 5% <sup>2</sup>	-	-
<b>Aliskiren granulado total</b>	<b>564.40</b>	<b>564.40</b>
<b>HCTZ granulado</b>		
Hidroclorotiazida	25.0	12.50
Lactosa monohidrato	50.0	25.00
Almidón de trigo	49.0	24.50
Talco	8.3	4.15
Sílice, coloidal anhidra	7.0	3.50
Estearato de magnesio	0.7 0.35	
Agua, purificada <sup>2</sup>		-
<b>HCTZ granulada total</b>	<b>140.00</b>	<b>70.00</b>
<b>Fase externa</b>		
PVP XL	71.00	72.00
AVICEL PH102	61.00	61.00
Sílice, coloidal anhidra	3.60	3.60
Estearato de Mg	10.00	9.00
<b>Núcleo total</b>	<b>850.00</b>	<b>780.00</b>
<b>Cubierta</b>		

## ES 2 704 979 T3

Premezcla básica negra	0.000	0.078
Premezcla básica roja	0.052	0.062
Premezcla básica blanca	23.868	25.860
Premezcla básica amarilla	2.080	0.000
Cubierta total	26.00	26.00
FCT total	876.00	806.00

<sup>1</sup> factor sal 1.1.05

<sup>2</sup> eliminado durante el procesamiento

Ejemplo 2: Evaluación de 150/25 mg de formulación

parámetro	150/25 mg
dureza [N]	216 (202 - 226)
media de espesor [mm]	5.8
friabilidad [%]	0.4
tiempo desint. [min]	19 - 21

Ejemplo 3: Evaluación de 75/12.5 mg de formulación

parámetro	75/12.5 mg
dureza [N]	105 (102-108)
media de espesor [mm]	3.4
friabilidad [%]	0.6
tiempo desint. [min]	13-14

Ejemplo 4: Evaluación de 300/25 mg de formulación

parámetro	300/25 mg
dureza [N]	213 (198-230)
media de espesor [mm]	7.4
friabilidad [%]	0.2
tiempo desint. [min]	20-21

Ejemplo 5: Evaluación de 150/12.5 mg de formulación

parámetro	150/12.5 mg
dureza [N]	198 (184-214)
media de espesor [mm]	5.7
friabilidad [%]	0.2
tiempo desint. [min]	18-20

## ES 2 704 979 T3

Ejemplo 6: Evaluación de 300/12.5 mg de formulación

parámetro	<b>300/12.5 mg</b>
dureza [N]	215 (196-231)
media de espesor [mm]	6.9
friabilidad [%]	0.2
tiempo desint. [min]	19-20

Ejemplo 7: Evaluación de 300/25 mg de formulación

Lote	Lote
dureza [N]	193 (174-215)
media de espesor [mm]	7.2
friabilidad [%]	0.2
tiempo desint. [min]	18-20

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende
  - a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
  - b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
- 5 c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa; en la que dicha forma de dosificación oral sólida se realiza mediante un procedimiento que comprende las etapas de:
  - i) granulación de
    - a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
    - b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
  - 10 c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa, y aditivos con un líquido de granulación;
    - ii) secado de un granulado resultante;
    - iii) mezcla del granulado seco con excipientes de fase externa;
    - iv) compresión de una mezcla resultante para formar una dosis oral sólida como un comprimido de núcleo; y
    - 15 v) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película; en la que la preparación de la fase granular en las etapas (i) y (ii) se realiza como dos fases separadas, una que contiene el componente (a), la otra que contiene el componente (b); en la que la fase que contiene el componente (a) experimenta granulación húmeda orgánica y la fase que contiene el componente (b) experimenta granulación húmeda acuosa; y mediante la cual las dos fases granulares se combinan antes de la etapa (iii); y
    - 20 en la que el componente (c) está presente en la fase granular que contiene el componente (b).
2. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en la que el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde 25 a 47% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
3. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde 28 a 44% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- 25 4. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 600 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.
5. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (a) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.
- 30 6. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (a) está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166 o aproximadamente 332 mg por forma de dosificación unitaria.
7. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en la que el componente (b) está presente en una cantidad que varía desde 0.5 a 10% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
- 35 8. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el componente (b) está presente en una cantidad que varía desde 1.4 a 5.5% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
9. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (b) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 12.5 a aproximadamente 25 mg por forma de dosificación unitaria.
- 40 10. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1, en la que el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde 3 a 30% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.
11. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 1 o 2, en la que el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde 5 a 25% en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral.

12. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 30 mg a aproximadamente 150 mg por forma de dosificación unitaria.
- 5 13. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el componente (c) está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg por forma de dosificación unitaria.
14. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma de dosificación comprende además un relleno adicional.
- 10 15. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 14, en la que el relleno adicional es celulosa microcristalina.
16. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma de dosificación comprende además un desintegrante.
17. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 16, en la que el desintegrante es PVP reticulada.
- 15 18. Una forma de dosificación oral sólida según la reivindicación 16 o la reivindicación 17, en la que el desintegrante está presente en una cantidad de 8 a 14, preferiblemente de 9 a 13% en peso por forma de dosificación unitaria.
19. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma de dosificación comprende además un lubricante.
20. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma de dosificación comprende además un deslizante.
- 20 21. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la forma de dosificación comprende además un aglutinante.
22. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para uso en el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, accidente cerebrovascular, cefalea e insuficiencia cardíaca crónica.
- 25 23. Una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones precedentes para uso en el tratamiento de la hipertensión.
24. Uso de una forma de dosificación oral sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23 para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arteriosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, cerebrovascular, cefalea e insuficiencia cardíaca crónica.
- 30 25. Uso según la reivindicación 24 para el tratamiento de la hipertensión.
26. Un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, que comprende las etapas de:
- 35 i) granulación de
- a) una cantidad terapéuticamente eficaz de Aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,
- b) una cantidad terapéuticamente eficaz de hidroclorotiazida (HCTZ), y
- c) un relleno hidrófilo en la que el relleno hidrófilo está presente como una mezcla de almidón de trigo y lactosa, y aditivos con un líquido de granulación;
- 40 ii) secado un granulado resultante;
- iii) mezcla del granulado seco con excipientes de fase externa;
- iv) compresión de una mezcla resultante para formar una dosis oral sólida como un comprimido de núcleo; y
- v) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película;
- 45 en la que la preparación de la fase granular en las etapas (i) y (ii) se realiza como dos fases separadas, una que contiene el componente (a), la otra que contiene el componente (b); en el que la fase que contiene el componente (a)



experimenta granulación húmeda orgánica y la fase que contiene el componente (b) experimenta granulación húmeda acuosa; y mediante el cual las dos fases granulares se combinan antes de la etapa (iii); y

en la que el componente (c) está presente en la fase granular que contiene el componente (b).