

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 941**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/13 (2006.01)

A61K 31/165 (2006.01)

A61K 31/4166 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.03.2005** **E 10177494 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019** **EP 2283826**

54 Título: **Formulaciones galénicas de compuestos orgánicos**

30 Prioridad:

17.03.2004 US 553878 P

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

12.03.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**RIGASSI-DIETRICH, PETRA GISELA y
SCHMID, MARTIN**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 747 941 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).

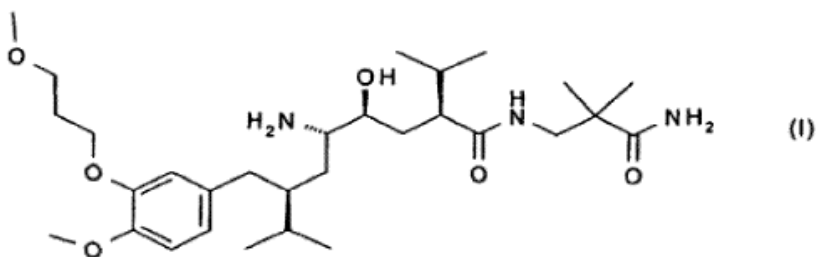
DESCRIPCIÓN

Formulaciones galénicas de compuestos orgánicos

5 La presente invención se refiere a formas de dosificación oral sólidas que comprenden un inhibidor de renina activo por vía oral, aliskiren o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como ingrediente activo en un medio portador apropiado. En particular, la presente invención proporciona formulaciones galénicas en forma de comprimidos como se define en la reivindicación 2, que comprende aliskiren, preferiblemente, una sal de hemifumarato del mismo, solo o en combinación con otro agente activo. La presente invención también se refiere a procedimientos para su preparación como se define en la reivindicación 1. Se describe (pero no forma parte de la invención reivindicada) el uso de dichas formulaciones como medicamentos.

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

15 La renina liberada de los riñones escinde el angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido angiotensina I. Esto a su vez es escindido por la enzima convertidora de angiotensina en los pulmones, los riñones y otros órganos para formar el octapéptido angiotensina II. El octapéptido aumenta la presión arterial tanto directamente por vasoconstricción arterial como indirectamente al liberar de las glándulas suprarrenales la hormona aldosterona que retiene los iones de sodio, acompañada de un aumento en el volumen de líquido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina provocan una reducción en la formación de angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad menor 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. Se sabe que el inhibidor de la renina, aliskiren, en particular, un hemifumarato del mismo, es eficaz en el tratamiento para reducir la presión sanguínea independientemente de la edad, el sexo o la raza, y también es bien tolerado. El aliskiren en forma de base libre se representa mediante la siguiente fórmula



y se define químicamente 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, lo más preferido es la sal de hemifumarato del mismo que se describe específicamente en el documento EP 678503 A como el ejemplo 83.

30 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, la principal ventaja de las formulaciones orales es su idoneidad para la autoadministración, mientras que las formulaciones parenterales deben ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o personal paramédico.

35 Sin embargo, el aliskiren es difícil de formular y hasta ahora no ha sido posible hacer formulaciones orales en forma de comprimidos de una manera fiable y robusta. En una formulación galénica que comprende aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, normalmente se necesita una gran cantidad de la sustancia farmacológica (DS) con propiedades que dificultan la formulación de comprimidos.

40 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 farmacológica, por ejemplo, las propiedades de flujo y la densidad aparente. El comportamiento de compresión de la sustancia del fármaco es pobre, lo que conduce a enlaces interparticulados débiles y cambios en el polimorfismo bajo presión. El aliskiren tiene un fuerte componente elástico que también conduce al debilitamiento de los enlaces interparticulados. La dosis alta (hasta 300 o 600 mg de la base libre por comprimido) hace necesaria una alta carga de fármacos para lograr un tamaño de comprimido razonable.

45 La calidad de la sustancia farmacológica es muy variable con efecto sobre la procesabilidad de un comprimido, por ejemplo, distribución del tamaño de partícula, densidad aparente, fluidez, comportamiento de humectación, área superficial y tendencia a la adherencia. Además, el aliskiren es altamente higroscópico. En contacto con el agua, el polimorfismo de la sustancia farmacológica 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.

5 La compresión directa no es una opción viable para la producción de rutina debido, por ejemplo, a la alta higroscopicidad, la estructura de partículas en forma de aguja, la escasa fluidez con los problemas de procesabilidad resultantes y los problemas de uniformidad de dosis. Un procedimiento de compactación por rodillos conduce a una reducción del alto volumen a granel de la sustancia farmacológica. Sin embargo, la precompresión de la sustancia farmacológica durante la compactación con rodillo hace una compresión adicional en comprimidos con suficiente dureza y resistencia a la friabilidad sin una gran cantidad de excipientes extremadamente difícil debido a la baja compresibilidad de la sustancia farmacológica. Se ha encontrado que un comprimido con una carga de fármacos de aliskiren superior a aproximadamente el 35% no conduce a comprimidos robustos (por ejemplo, friabilidad, dureza) y a un procedimiento robusto (por ejemplo, pegado y picado durante la compactación de los rodillos y la formación de comprimidos).

10 El documento US 2003/114389 A1 describe una combinación, tal como una preparación combinada o composición farmacéutica, que comprende aliskiren o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un agente antidiabético.

15 De acuerdo con lo anterior, se debe desarrollar una formulación galénica apropiada y robusta que supere los problemas anteriores relacionados con las propiedades de aliskiren.

20 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.

25 La presente invención se refiere de este modo a un procedimiento para la fabricación de un comprimido como se define en la reivindicación 1, y un comprimido como se define en la reivindicación 2, que se obtiene mediante dicho procedimiento, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral, ya sea dependiente o no dependiente de cualquier recubrimiento usado.

30 Si no depende de ningún recubrimiento usado, el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 48% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral. Si depende de cualquier recubrimiento usado, el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

En una realización preferida de la presente invención, el agente activo está presente en una cantidad que varía desde más del 46% hasta el 60% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

En otra realización preferida de la presente invención, el agente activo está presente en una cantidad de más del 46% hasta el 56% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

35 En una forma de dosificación oral sólida según la presente invención en la que el agente activo consiste completamente en aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se prefiere si el agente activo está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 mg a aproximadamente 600 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.

40 En una realización preferida de la presente invención, el agente activo consiste completamente en aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg de la base libre por forma de dosificación unitaria.

En una realización preferida adicional de la presente invención, la dosificación 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.

45 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención proporcionan la administración del ingrediente activo en una forma oral más pequeña de lo que era posible hasta ahora para una dosis unitaria dada del agente activo. 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.

50 Los términos "cantidad eficaz" o "cantidad terapéuticamente eficaz" se refieren a la cantidad del ingrediente activo o agente que detiene o reduce el progreso de la afección que se está tratando o que de otra manera cura o actúa de manera total o parcial paliativamente sobre la afección.

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

Una forma de dosificación oral sólida es un comprimido o un comprimido recubierto con película.

5 Una forma de dosificación oral sólida según la invención comprende aditivos o excipientes que son apropiados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida según la presente invención. Se pueden usar ayudas para la fabricación de comprimidos, comúnmente usadas en la formulación de comprimidos y se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema, véase en particular "Lexicon der Hilfstoffe" de Fiedler, 4a edición, ECV Aulendorf 1996, que se incorpora en este documento como referencia. Estos incluyen, pero no se limitan a, cargas, 10 aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, deslizantes, agentes estabilizantes, cargas o diluyentes, surfactantes, formadores de película, suavizantes, pigmentos y similares.

Los rellenos apropiados para la preparación de formas de dosificación oral sólidas incluyen almidones, por ejemplo, almidón de patata, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, 15 hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y, preferiblemente, celulosa microcristalina, por ejemplo, productos disponibles bajo las marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL. Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende celulosa microcristalina como carga.

Como aglutinantes para la granulación en húmedo, 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 20 ejemplo, PEG 4000. Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende polivinilpirrolidona como aglutinante. Un aglutinante más preferido es PVP K 30.

Los desintegrantes apropiados para la preparación de formas de dosificación oral sólidas incluyen carboximetilcelulosa cálcica (CMC-Ca), carboximetilcelulosa sódica (CMC-Na), PVP reticulado (por ejemplo 25 CROSPVIDONA, POLYPLASDONE o KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sodio y goma de guar, más preferiblemente PVP reticulado (CROSPVIDONA), CMC reticulado (Ac-Di-Sol), carboximetil-almidón-Na (PIRIMOJEL y EXPLOTAB). Una forma de dosificación oral sólida de la presente invención comprende polivinilpirrolidona reticulada como desintegrante. Un desintegrante más preferido es la CROSPVIDONA.

Los deslizantes apropiados para la preparación de formas de dosificación oral sólidas incluyen sílice coloidal, tal como dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, AEROSIL, trisilicato de magnesio (Mg), celulosa en polvo, almidón, 30 talco y fosfato de calcio tribásico o combinaciones de estos con rellenos o aglutinantes, por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV). Una forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, AEROSIL 200) como un deslizante.

Como cargas o diluyentes, también se puede mencionar el azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextrados, 35 dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, en particular, que tiene una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm³, por ejemplo, AVICEL, celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. Como se describió anteriormente, una forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende celulosa microcristalina como carga.

Los lubricantes apropiados para la preparación de formas de dosificación oral sólidas incluyen estearato de Mg, 40 estearato de aluminio (Al) o Ca, PEG 4000 a 8000 y talco, aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico y sales de los mismos, ésteres de glicerol, Na-estearilfumarato, aceite de semilla de algodón hidrogenado y otros. Una forma de dosificación oral sólida según la presente invención comprende estearato de Mg como lubricante.

Los aditivos que se usarán como materiales de recubrimiento de película comprenden polímeros tales como HPMC, 45 PEG, PVP, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo (PVP-VA), alcohol polivinílico (PVA) y azúcar como formadores de película. Un material de recubrimiento más preferido es HPMC, especialmente HPMC 3 cps (cantidad preferida 5-6 mg/cm²), y mezclas de los mismos con aditivos adicionales, por ejemplo, aquellos disponibles bajo la marca registrada OPADRY. Aditivos adicionales comprenden pigmentos, colorantes, lacas, más preferidos TiO₂ y óxidos de hierro, agentes antiadherentes como talco y suavizantes como PEG 3350, 4000, 6000, 8000 u otros. Los aditivos más preferidos son talco y PEG 4000.

De acuerdo con lo anterior, la presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida que comprende 50 una cantidad terapéuticamente eficaz de aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como agente activo, y celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, polivinilpirrolidona reticulada, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio como aditivos, como se define en las reivindicaciones.

Los aditivos adicionales incluyen preferiblemente, pero sin limitación, agentes estabilizantes, diluyentes, surfactantes, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antiadherentes y similares.

55 Una persona experta en el arte se 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 de rutina y sin ninguna carga excesiva.

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 desde 0.2 a 5% en peso, en particular, para el estearato de Mg desde 0.5 a 2.0% en peso, por ejemplo, desde 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 3 a 4% en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, desde 13.5 a 16% en peso; la cantidad de relleno o diluyente puede variar dentro de un intervalo desde 0 a aproximadamente 80% en peso, por ejemplo, desde 20 a 32% 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 0.6% en peso; y la cantidad de recubrimiento de película puede variar dentro de un intervalo de 0 a 20 mg/cm², por ejemplo 4 a 7 mg/cm². Dentro de estos intervalos descritos, solo las composiciones que están cubiertas por las reivindicaciones 1 y 2 están según la invención.

Un comprimido no recubierto de acuerdo con la presente invención comprende celulosa microcristalina en una cantidad que varía desde 20 al 32% en peso; polivinilpirrolidona reticulada en una cantidad que varía desde 13.5 y 16% en peso; polivinilpirrolidona en una cantidad que varía desde 3 a 4% en peso; dióxido de silicio coloidal en una cantidad que varía desde 0.4 a 0.6% en peso; y estearato de magnesio en una cantidad que varía desde 0.5 a 2% en peso.

Una característica de las formas de dosificación oral sólidas presentes 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 de aproximadamente 60% o menos en peso en base al peso total de la forma de dosificación oral sólida, más particularmente aproximadamente 54% o menos. Preferiblemente, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente 35 a 55% en peso, más particularmente, el contenido de aditivo varía desde aproximadamente 50 a aproximadamente 52% en peso.

La cantidad de celulosa microcristalina de relleno varía desde aproximadamente 20 a 32% en peso por forma de dosificación unitaria.

La cantidad de PVP aglutinante, especialmente de PVP K 30, varía desde aproximadamente 3 a 4% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de PVP reticulado, especialmente de CROSPVIDONA, varía desde aproximadamente 13.5 a 15% en peso por forma de dosificación unitaria.

La cantidad de dióxido de silicio coloidal deslizante varía desde aproximadamente 0.4 a 0.6% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida del lubricante estearato de Mg varía desde aproximadamente 0.8 a 1.5% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de una cubierta de película, especialmente de HPMC 3 cps, varía desde aproximadamente 4 a 7 mg/cm² por forma de dosificación unitaria.

Las cantidades preferidas de aliskiren y aditivos se muestran adicionalmente en los ejemplos ilustrativos. 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 de rutina sin una carga excesiva. Por ejemplo, la forma de dosificación oral sólida se puede elegir para exhibir la liberación acelerada y/o retardada del agente activo con o sin control cuantitativo de la liberación del agente activo.

De este modo, cuando se desea una liberación acelerada, un desintegrante tal como PVP reticulado, por ejemplo, aquellos productos disponibles bajo las marcas registradas POLYPLASDONE XL o KOLLIDON CL, en particular, que tienen un peso molecular superior a 1,000,000, más particularmente, que tienen una distribución del tamaño de partícula de menos de 400 micrómetros o, preferiblemente, menos de 74 micrómetros, o que comprende aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúan la desintegración rápida del comprimido en presencia de agua, por ejemplo los llamados comprimidos efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, por ejemplo ácido cítrico, que actúa en agua sobre una base que contiene dióxido de carbono químicamente combinado, por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio o carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.

Mientras que si se desea la liberación retardada, se puede emplear tecnología de recubrimiento para multipartículas (por ejemplo, gránulos, minicomprimidos), sistemas de matriz de cera, comprimidos de matriz de polímero o recubrimientos de polímero u otras tecnologías convencionales en la técnica.

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 multicapa y similares.

- 5 En una forma de dosificación oral sólida en la que el agente activo consiste completamente en aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, o una combinación de aliskiren con otros ingredientes farmacéuticos activos, los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, PVP reticulado, 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 cuánto agente activo se vaya a usar. El estearato, por ejemplo, estearato de Mg se emplea preferiblemente en cantidades de 0.8 a 1.5% en peso. Mientras que la sílice se emplea preferiblemente en una cantidad desde 0.4 a 0.6% en peso.
- 10 La cantidad de aliskiren en forma de hemifumarato del mismo 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.
- 15 Una cantidad preferida de una cubierta de película, especialmente de HPMC 3 cps, es desde aproximadamente 4 a aproximadamente 7 mg/cm² por forma de dosificación unitaria.
- La proporción en peso de aliskiren al aglutinante varía preferiblemente desde aproximadamente 8:1 a aproximadamente 25:1, más preferiblemente desde aproximadamente 11:1 a aproximadamente 15:1. Más preferiblemente, la proporción en peso es aproximadamente 12.5: 1.
- 20 La proporción en peso de aliskiren al 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 proporción en peso es aproximadamente 3.1:1.
- La proporción en peso de aliskiren al deslizante varía preferiblemente desde aproximadamente 75:1 a aproximadamente 125:1, más preferiblemente desde aproximadamente 80:1 a aproximadamente 90:1. Más preferiblemente, la proporción en peso es aproximadamente 83.3: 1.
- 25 La proporción en peso de aliskiren al lubricante varía preferiblemente desde aproximadamente 25:1 a aproximadamente 63:1, más preferiblemente desde aproximadamente 30:1 a aproximadamente 50:1. Más preferiblemente, la proporción en peso es aproximadamente 30:1.
- 30 Las formas de dosificación oral sólidas según la presente invención también pueden estar en forma de comprimidos o grageas recubiertas con película, en cuyo caso la forma de dosificación oral sólida está provista de un recubrimiento por ejemplo 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, el recubrimiento por pulverización en un lecho fluidizado, por ejemplo, mediante los métodos conocidos que usan aparatos disponibles de Aeromatic, Glatt, Wurster o Hüttlin, en una máquina de recubrimiento perforada, 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 confitería se pueden emplear en tales métodos.
- 35 Una realización adicional de la presente invención es un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida según la presente invención.
- 40 La granulación en húmedo de aliskiren con excipientes usando agua y/o una solución aglutinante acuosa conduce a un cambio en el polimorfismo de la sustancia farmacológica que cambia en parte al estado amorfo y provoca una estabilidad química inferior del producto farmacológico (DP).
- Sin embargo, se ha encontrado que la granulación en húmedo de aliskiren usando una mezcla de solventes orgánicos o una solución aglutinante orgánica es la mejor manera de fabricar formas de dosificación oral sólida de aliskiren apropiadas, especialmente comprimidos, que muestran las siguientes ventajas:
- 45 • Dicha granulación en húmedo reduce el volumen a granel de aliskiren durante la granulación;
- Se minimizan las influencias de un cambio en la calidad de la sustancia farmacológica;
- Se puede lograr fácilmente una alta carga de fármacos por encima del 46% en peso por forma de dosificación unitaria;
- 50 • Es posible la formulación de comprimidos con suficiente dureza, resistencia a la friabilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución, etc.
- La tendencia a la adherencia y el flujo deficiente de la sustancia farmacológica se reduce al mínimo;
- Se logra un procedimiento de fabricación robusto del DP;

- Se logra la ampliación de la formulación y el procedimiento dando como resultado un rendimiento de DP reproducible; y
- Se logra una estabilidad suficiente para lograr una vida útil razonable.

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

10 Los excipientes de fase interna, por ejemplo, relleno, aglutinante y desintegrante, y la sustancia farmacológica se mezclan y granulan con una solución etanólica del aglutinante y etanol adicional. El granulado se seca y se tamiza. La fase externa que contiene, por ejemplo, desintegrante, relleno, deslizante y lubricante, se tamiza con el granulado seco y se mezcla. La mezcla se comprime en comprimidos. Los núcleos se pueden recubrir opcionalmente con un recubrimiento de película.

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

La invención también se refiere a un procedimiento para la preparación de formas de dosificación oral sólidas como se describe anteriormente en este documento. Tal forma de dosificación oral sólida se puede producir elaborando componentes como se define en este documento anteriormente en las cantidades apropiadas, para formar formas de dosificación unitarias.

20 De acuerdo con lo anterior, la presente invención proporciona un procedimiento para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de la presente invención que comprende:

1) mezcla del ingrediente activo, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada y granulación de dichos componentes con un líquido de granulación;

2) secado de un granulado resultante;

25 3) mezcla del granulado seco con polivinilpirrolidona reticulada; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio;

4) compresión de una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como comprimido de núcleo; y

5) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película.

30 El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de PVP en las mezclas mencionadas anteriormente. Una mezcla preferida de etanol y agua varía desde aproximadamente 50/50 a aproximadamente 99/1 (% p/p), más preferiblemente es 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). Una concentración preferida de PVP en las mezclas mencionadas anteriormente varía desde aproximadamente 5 a aproximadamente 30% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 15 a aproximadamente 25%, más preferiblemente desde aproximadamente 16 a aproximadamente 22%.

40 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 en húmedo en un mezclador de alto cizallamiento, granulación por fusión, secado en un secador de lecho fluidizado, mezcla en un mezclador de tambor o de caída libre, compresión 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 procedimientos de granulación orgánica. La fabricación de la mezcla final y la compresión de comprimidos también se pueden realizar en equipos estándar.

45 Por ejemplo, la etapa (1) se puede llevar a cabo mediante un granulador de alto cizallamiento, por ejemplo, Collette Gral; etapa (2) se puede realizar en un secador de lecho fluido; etapa (3) se puede llevar a cabo mediante un mezclador de caída libre (por ejemplo, mezclador de recipientes, mezclador de tambor); y etapa (4) se puede llevar a cabo usando un método de compresión en seco, por ejemplo, una prensa rotatoria de comprimidos.

Como se describió anteriormente, los comprimidos de núcleo pueden estar opcionalmente recubiertos con película.

50 Debido a la alta higroscopicidad y sensibilidad al agua del aliskiren con respecto a los cambios en el polimorfismo, es preferible evitar el uso de agua para evitar que la sustancia del fármaco cambie en el polimorfismo por las

razones indicadas anteriormente (estado amorfo, inferior estabilidad química). Una solución para dicho problema es aplicar un procedimiento de recubrimiento con película orgánica.

5 Sorprendentemente, se descubrió que un procedimiento de recubrimiento de película acuoso que usa una composición de recubrimiento de película estándar se puede aplicar a comprimidos de núcleo de aliskiren sin cambios en el polimorfismo.

El recubrimiento 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 colorantes puede servir para mejorar la apariencia, así como para identificar las composiciones. Otros colorantes apropiados para su uso por lo general incluyen carotenoides, clorofila y lacas.

10 Las condiciones de recubrimiento de película tienen que asegurar que los núcleos de los comprimidos no absorban cantidades considerables de humedad y que la sustancia del fármaco dentro de los comprimidos no entre en contacto con las gotas de agua. Esto se logra mediante la configuración de parámetros de procedimiento que reducen la cantidad de humedad que ingresa a los núcleos de los comprimidos.

15 Las formas de dosificación oral sólidas de la presente invención son útiles para reducir la presión sanguínea, ya sea sistólica o diastólica o ambas. Las condiciones para las cuales la presente invención es útil incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, renovascular, diabético, sistólico aislado 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 (tal como el Alzheimer) y accidente cerebrovascular, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica.

20 La presente divulgación (que no forma parte de la invención reivindicada) también se refiere a un método para tratar la hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, renovascular, diabético, sistólico aislado 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, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica que comprende administrar a un animal, incluido humano paciente, que necesita dicho tratamiento, una forma de dosificación oral sólida terapéuticamente eficaz según la presente invención.

25 La presente divulgación (que no forma parte de la invención reivindicada) 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 de tipo maligno, esencial, renovascular, diabético, sistólico aislado 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, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica.

35 La presente divulgación (que no forma parte de la invención reivindicada) también se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de la hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, renovascular, diabético, sistólico aislado 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, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca crónica, que comprende una forma de dosificación oral sólida según la presente invención.

40 Por último, la dosis exacta del agente activo y la formulación particular que se va a administrar dependen 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 de agente activo requerido y la velocidad de liberación del mismo se pueden determinar en base a técnicas in vitro o in vivo conocidas, determinando cuánto tiempo una concentración particular de agente activo en el plasma sanguíneo permanece en un nivel aceptable para un efecto terapéutico.

45 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 anterior, usar la presente invención en toda su extensión. Por lo tanto, los ejemplos en este documento se deben interpretar como meramente ilustrativos y no una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

Ejemplo 1:

55 Composición de comprimidos no recubiertos de 150 mg de aliskiren (base libre) en mg/unidad.

Los comprimidos compactados con rodillo son ejemplos de referencia.

ES 2 747 941 T3

| | comprimido compactado con rodillo | Forma de dosificación comparativa 1 | Forma de dosificación comparativa 2 | Forma de dosificación comparativa 3 |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Componente | | | | |
| | Hemifumarato de aliskiren | 165.750 | 165.750 | 165.750 |
| | Celulosa microcristalina | 220.650 | 84.750 | 72.250 |
| | Polivinilpirrolidon K 30 | - | - | 12.000 |
| | Crospovidona | 84.000 | 45.000 | 44.000 |
| | Aerosil 200 | 4.800 | 1.500 | 1.500 |
| | Estearato de magnesio | 4.800 | 3.000 | 4.500 |
| | Peso total | 480.000 | 300.000 | 300.000 |

Composición de comprimidos no recubiertos de 150 mg de aliskiren (base libre) en % en peso.

| | comprimido compactado con rodillo | Forma de dosificación comparativa 1 | Forma de dosificación comparativa 2 | Forma de dosificación comparativa 3 |
|------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Componente | | | | |
| | Hemifumarato de aliskiren | 34.53 | 55.25 | 55.25 |
| | Celulosa microcristalina | 45.97 | 28.25 | 24.08 |
| | Polivinilpirrolidon K 30 | - | - | 4 |
| | Crospovidona | 17.5 | 15 | 14.67 |
| | Aerosil 200 | 1 | 0.5 | 0.5 |
| | Estearato de magnesio | 1 | 1 | 1.5 |
| | Total % | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

5 Composición de comprimidos no recubiertos de 150 mg de aliskiren (base libre) en mg/unidad (divididos en fase interna/externa).

| | comprimido compactado con rodillo | Forma de dosificación comparativa 1 | Forma de dosificación comparativa 2 | Forma de dosificación comparativa 3 |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| Componente | | | | |
| | Hemifumarato de aliskiren | 165.75 | 165.75 | 165.75 |
| Fase interna | Celulosa microcristalina | 220.65 | 84.75 | 72.25 |
| | Polivinilpirrolidon K 30 | - | - | 12.00 |

ES 2 747 941 T3

| | | | | | |
|--------------|--------------------------|--------|--------|--------|--------|
| | Crospovidona | 36.00 | - | - | 14.20 |
| | Aerosil 200 | - | - | - | - |
| | Estearato de magnesio | 2.40 | - | - | - |
| Fase externa | Crospovidona | 48.00 | 45.00 | 44.00 | 34.00 |
| | Celulosa microcristalina | - | - | - | 17.00 |
| | Aerosil 200 | 4.80 | 1.50 | 1.50 | 1.80 |
| | Estearato de magnesio | 2.40 | 3.00 | 4.50 | 5.00 |
| | Peso total | 480.00 | 300.00 | 300.00 | 340.00 |

Composición de comprimidos no recubiertos de 150 mg de aliskiren (base libre) en % en peso (dividido en fase interna/externa).

| | comprimido compactado con rodillo | Forma de dosificación comparativa 1 | Forma de dosificación comparativa 2 | Forma de dosificación 3 | |
|--------------|-----------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------|--------|
| Componente | | | | | |
| | Hemifumarato de aliskiren | 34.53 | 55.25 | 55.25 | 48.75 |
| | Celulosa microcristalina | 45.97 | 28.25 | 24.08 | 26.545 |
| Fase interna | Polivinilpirrolidon K 30 | - | - | 4 | 3.530 |
| | Crospovidona | 7.5 | - | - | 4.175 |
| | Aerosil 200 | - | - | - | - |
| | Estearato de magnesio | 0.5 | - | - | - |
| Fase externa | Crospovidona | 10 | 15 | 14.67 | 10 |
| | Celulosa microcristalina | - | - | - | 5 |
| | Aerosil 200 | 1 | 0.5 | 0.5 | 0.53 |
| | Estearato de magnesio | 0.5 | 1 | 1.5 | 1.47 |
| | Peso total | 100.0 | 100.00 | 100.00 | 100.00 |

5 Ejemplo 2

Composición de comprimidos recubiertos con película de aliskiren (forma de dosificación 3) en mg/unidad.

| Forma de dosificación 3/Potencia | 75 mg (base libre) | 150 mg (base libre) | 300 mg (base libre) | |
|----------------------------------|---------------------------|---------------------|---------------------|---------|
| Componente | | | | |
| | Hemifumarato de aliskiren | 82.875 | 165.750 | 331.500 |
| | Celulosa microcristalina | 53.625 | 107.250 | 214.500 |
| | Polivinilpirrolidon K 30 | 6.000 | 12.000 | 24.000 |
| | Crospovidona | 24.100 | 48.200 | 96.400 |

ES 2 747 941 T3

| | | | |
|---|---------|---------|---------|
| Aerosil 200 | 0.900 | 1.800 | 3.600 |
| Estearato de magnesio | 2.500 | 5.000 | 10.000 |
| Peso total del comprimido | 170.000 | 340.000 | 680.000 |
| Premezcla Opadray blanco | 9.946 | 16.711 | 23.9616 |
| Premezcla Opadray rojo | 0.024 | 0.238 | 1.8382 |
| Premezcla Opadray negro | 0.030 | 0.051 | 0.2002 |
| Peso total del comprimido recubierto con película | 180.000 | 357.000 | 706.000 |

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la fabricación de un comprimido que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total del comprimido, y el comprimido comprende:
- 5 a) una fase interna que comprende el aliskiren o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada; y
- b) una fase externa que comprende polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio;
- 10 y en el que la cantidad de celulosa microcristalina en el comprimido no recubierto varía desde 20 a 32% en peso, la cantidad de polivinilpirrolidona reticulada en el comprimido no recubierto varía desde 13.5 a 16% en peso, la cantidad de polivinilpirrolidona en el comprimido no recubierto varía desde 3 a 4% en peso, la cantidad de dióxido de silicio coloidal en el comprimido no recubierto varía desde 0.4 a 0.6% en peso, y la cantidad de estearato de magnesio en el comprimido no recubierto varía desde 0.5 a 2% en peso, y en el que el procedimiento comprende
- 15 1) mezcla del ingrediente activo, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada y granulación de dichos componentes con un líquido de granulación;
- 2) secado de un granulado resultante;
- 3) mezcla del granulado seco con polivinilpirrolidona reticulada; celulosa microcristalina; dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio;
- 4) compresión de una mezcla resultante para formar una dosificación oral sólida como comprimido de núcleo; y
- 20 5) opcionalmente recubrimiento de un comprimido de núcleo resultante para dar un comprimido recubierto con película;
- y en el que la polivinilpirrolidona solo se agrega como excipiente durante la etapa (1) del procedimiento, y el dióxido de silicio coloidal y el estearato de magnesio solo se agregan como excipientes durante la etapa (3) del procedimiento.
- 25 2. Un comprimido, que se obtiene mediante el procedimiento de la reivindicación 1 y que comprende:
- una cantidad terapéuticamente eficaz de aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total del comprimido; en el que dicho comprimido comprende:
- 30 a) una fase interna que comprende el aliskiren o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona y polivinilpirrolidona reticulada; y
- b) una fase externa que comprende polivinilpirrolidona reticulada, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio
- 35 y en el que la cantidad de celulosa microcristalina en el comprimido no recubierto varía desde 20 a 32% en peso, la cantidad de polivinilpirrolidona reticulada en el comprimido no recubierto varía desde 13.5 a 16% en peso, la cantidad de polivinilpirrolidona en el comprimido no recubierto varía desde 3 a 4% en peso, la cantidad de dióxido de silicio coloidal en el comprimido no recubierto varía desde 0.4 a 0.6% en peso, y la cantidad de estearato de magnesio en el comprimido no recubierto varía desde 0.5 a 2% en peso.
3. Un procedimiento según la reivindicación 1 o un comprimido según la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 48% en peso.
- 40 4. Un procedimiento según la reivindicación 1 o un comprimido según la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo está presente en una cantidad que varía desde más del 46% hasta el 60% en peso.
5. Un procedimiento según la reivindicación 1 o un comprimido según la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo consiste completamente en aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 600 mg de la base libre por unidad de
- 45 comprimido.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1 o un comprimido según la reivindicación 2, en el que el ingrediente activo consiste completamente en aliskiren, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 75 a aproximadamente 300 mg de la base libre por unidad de comprimido.

7. Un procedimiento según la reivindicación 1 o un comprimido según la reivindicación 2, en el que el aliskiren está en forma de un hemifumarato del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166 o aproximadamente 332 mg por unidad de comprimido.
- 5 8. Un procedimiento según las reivindicaciones 1 y 3 a 7, en el que el líquido de granulación es etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de PVP en cualquiera de las mezclas mencionadas anteriormente.