

PCT

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036970-00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:13:05
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Evs: 379 FASENACIONAL II
Folios: 103

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

11-36970

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DIVISIONAL
DE PATENTE DE
INVENCION

TITULO: FORMULACIÓN GALÉNICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y
PROCESO PARA SU PREPARACIÓN MEDIANTE GRANULACIÓN DE
EXTRUSIÓN FUNDIDA

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 25 de marzo de 2011

P2011/000060

SA-04-2011
No E



PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000060

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: Diagonal 34 No 5-23 Bogotá D.C.

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olartemoure.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número 79782747Bta

TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: VER PAGINA ADJUNTA

Dirección: VER PAGINA ADJUNTA

Nacionalidad o Domicilio: VER PAGINA ADJUNTA

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US2009/057993

Fecha Septiembre 23, 2009

Publicación Internacional No. WO 2010/036636

Fecha Abril 1, 2010

6

Título (54) FORMULACIÓN GALENICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y PROCESO PARA SU PREPARACIÓN MEDIANTE GRANULACIÓN DE EXTRUSIÓN FUNDIDA

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20, A61K 31/165, A61K 31/41

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

US

(32) Fecha

Septiembre 24, 2008

Marzo 20, 2009

(31) Número de
Solicitud

61/099.595

61/161.799

9

Comprobante de pago No. 11-

Fecha Marzo de 2011

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple ver expediente No. 03-102.832



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**


Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS E. OLARTE

FIRMA: _____

C.C. 29.782.747 Btá T.P. 74.295

LISTA DE INVENTORES

PCT/US2009/057993

Indrajit GHOSH,

130 New Road, K-19, Parsippany,

Nueva Jersey 07054

Estados Unidos

Nacionalidad: Indù

James KOWALSKI,

33 Summit Road, Belle Mead,

Nueva Jersey 08502

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

Jennifer SNYDER,

16 Brook Drive North, Morris Plains,

Nueva Jersey 07950

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

Wei-Qin TONG,

1 Wellington Drive, Basking Ridge,

Nueva Jersey 07920

Estados Unidos

Nacionalidad: Estadounidense

Sudha VIPPAGUNTA,

194 Patriots Road, Morris Plains,

Nueva Jersey 07950

Estados Unidos

Nacionalidad: indù

4

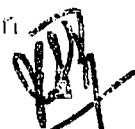
TRADUCCIÓN OFICIAL DE UN DOCUMENTO QUE ESTÁ ORIGINALMENTE EN INGLÉS

Nota del traductor:

El documento adjunto de poder de Novartis AG a Carlos R. Olarte y/o J. Ian Paisbeck y/o Ana Maria Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro lleva los siguientes datos en inglés.

CERTIFICACIÓN NOTARIAL

1. En esta fecha, día 30 de Agosto de 2006, yo, el suscrito Notario Público certifico por medio del presente la autenticidad de las firmas del señor Arthur Canonica, ciudadano de Corticiasca, Suiza, residente en Wisen/SO, Suiza, y del Sr. Pascal Traub, ciudadano de Piehen, Suiza, residente en Basilea, Suiza, ambos personas mayores de edad y con dirección comercial en Lichstrasse 35, 4056, Basilea, Suiza. La autenticidad de la firmas fue establecida por medio de la comparación.
2. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas han ejecutado el anterior documento como apoderados de Novartis AG.
3. Además, yo, el Notario Público certifico por el presente que Novartis AG, con su principal lugar de negocios en Basilea, Suiza, está debidamente constituida, está actualmente vigente y que los propósitos para los cuales se otorgó el Documento de Poder están dentro del alcance de sus propósitos corporativos.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

4. Además, yo, el Notario Público, certifico por el presente que las anteriores personas tienen la autoridad para ejecutar el documento de Poder y que por este instrumento, su representación es legal.

La base para mis certificaciones de los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los siguientes documentos auténticos:

- Documento de Poder de Novartis AG fechado el 19 de junio de 2006 y
- Extracto del Registro de Comercio del Cantón de la ciudad de Basilea para Novartis AG, en Basilea, fechado el 25 de enero de 2006.

Basilea, Suiza, este día 30 de Agosto de 2006.

(Firmado) Dr. Matthias Staehelin, Notario Público del Cantón de la ciudad de Basilea, Suiza.

Mi licencia vence el 11 de Marzo de 2009.

Hay una Apostilla de Suiza, firmada por Heidi Fischer, bajo el No. 8049/13584.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Novartis"

Fecha: 12 de Septiembre de 2006.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 8346



Traductor Oficial

JORGE E. SIERRA REYES

Licencia 376 - 1993 Minjusticia

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro

Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

OF Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Moure and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Moure y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

Date/Fecha: June 27, 2006

City/Country/Ciudad,País: Basel, Switzerland


Arthur Canonico


Pascal Traub

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of Piehen, Switzerland, residing in Basel, Switzerland, both of legal age and with business address at, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland. The authenticity of the signatures was established by means of comparison.
- 2 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have executed the foregoing document as proxy holders for Novartis AG.
- 3 Further, I, the Notary Public certify herewith that Novartis AG, having its principal place of business located in Basel / Switzerland, is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.
- 4 Further, I, the Notary Public certify herewith that the foregoing persons have the authority to execute the Power of Attorney and that for this instrument their representation is legal.

The foundation for my certifications contained in points 2 (two), 3 (three) and 4 (four) was the exhibition of the following authentic documents:

- Power of Attorney by Novartis AG dated June 19 (nineteen), 2006 (two thousand and six); and
- Extract from the Register of Commerce of the Canton of Basel-City for Novartis AG, in Basel, dated January 25 (twenty-five), 2006 (two thousand and six).

BASEL, Switzerland, this 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

M. Staehelin

Dr. Matthias Staehelin, Notary Public
in the Canton of Basel-City, Switzerland

My license expires on March 11 (eleven),
2009 (two thousand and nine).

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by *H. Fischer*

3. in his/her function as *Off. Leg.*

4. and certified by the seal of the *Commune*

Certified *24. Aug. 2006*

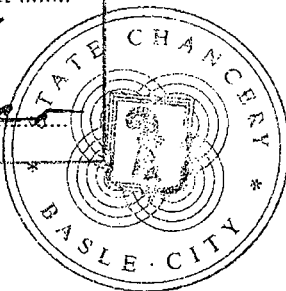
5. in Basel (Bâle) 6. on

7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no. *P.O. 491 / 18.08.04*

9. Seal / stamp: 10. Signature: *Fischer*

Heidi Fischer



(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 April 2010 (01.04.2010)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2010/036686 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/US2009/057992
- (22) International Filing Date:
23 September 2009 (23.09.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/099,595 24 September 2008 (24.09.2008) US
61/161,799 20 March 2009 (20.03.2009) US
- (71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **GHOSH, Indrajit** [IN/US]; 130 New Road, F-19, Parsippany, New Jersey 07054 (US). **KOWALSKI, James** [US/US]; 38 Summit Road, Belle Mead, New Jersey 02502 (US). **SNYDER, Jennifer** [US/US]; 16 Brook Drive North, Morris Plains, New Jersey 07950 (US). **TONG, Wei-Qin** [US/US]; 1 Wellington Drive, Easting Ridge, New Jersey 07920 (US). **VIPPAGUNTA, Sudha** [IN/US]; 194 Patriots Road, Morris Plains, New Jersey 07950 (US).
- (74) Agent: **MATOVCIK, Lisa**; Novartis, Patent Department, One Health Plaza, Bldg. 101, East Hanover, New Jersey 07936 (US).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HU, IL, IN, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LI, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, IE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GE, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GU, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))



WO 2010/036686 A1

(54) Title: GALENICAL FORMULATION COMPRISING ALISKIREN AND PROCESS FOR ITS PREPARATION BY MELT EXTRUSION GRANULATION

(57) Abstract: The present invention relates to galenic formulations wherein the active ingredient aliskiren, preferably, a hemi-fumarate salt thereof, alone or in combination with another active ingredient, is melt-granulated and is present in an amount of more than 20% by weight based on the total weight of the oral dosage form, as well as a process of preparing said solid oral dosage form.

- 1 -

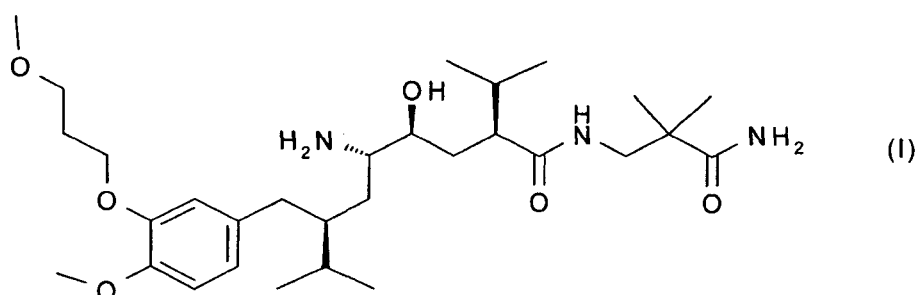
GALENICAL FORMULATION COMPRISING ALISKIREN AND PROCESS FOR ITS PREPARATION BY MELT EXTRUSION GRANULATION

The present invention relates to solid oral dosage forms comprising an orally active renin inhibitor, aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as the active ingredient. In particular, the present invention provides galenic formulations comprising aliskiren, preferably, a hemi-fumarate salt thereof, alone or in combination with another active agent. The present invention also relates to the processes for their preparation and to their use as medicaments.

In the following the term "aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a hemi-fumarate thereof.

Renin released from the kidneys cleaves angiotensinogen in the circulation to form the decapeptide angiotensin I. This is in turn cleaved by angiotensin converting enzyme in the lungs, kidneys and other organs to form the octapeptide angiotensin II. The octapeptide increases blood pressure both directly by arterial vasoconstriction and indirectly by liberating from the adrenal glands the sodium-ion-retaining hormone aldosterone, accompanied by an increase in extracellular fluid volume. Inhibitors of the enzymatic activity of renin bring about a reduction in the formation of angiotensin I. As a result a smaller amount of angiotensin II is produced. The reduced concentration of that active peptide hormone is the direct cause of, e.g., the antihypertensive effect of renin inhibitors. Accordingly, renin inhibitors, or salts thereof, may be employed, e.g., as antihypertensives or for treating congestive heart failure.

The renin inhibitor, Aliskiren, in particular, a hemi-fumarate thereof, is known to be effective in the treatment of reducing blood pressure irrespective of age, sex or race and is also well tolerated. Aliskiren in form of the free base is represented by the following formula



- 2 -

and chemically defined as 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimethyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-methylethyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-methoxy-3-(3-methoxy-propoxy)phenyl]-octanamide. As described above, most preferred is the hemi-fumarate salt thereof which is specifically disclosed in EP 678503 A as Example 83.

Administration of such a pharmaceutical agent via the oral route is preferred to parenteral administration because it allows self-administration by patients whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

However, Aliskiren is a drug substance difficult to formulate due to its physicochemical properties and it is not trivial to make oral formulations in the form of tablets in a reliable and robust way. In addition, in the particular case of high dose of Aliskiren or a pharmaceutically acceptable salt thereof (up to 300 mg of the free base per tablet) makes a high drug loading necessary in order to achieve a reasonable tablet size. Accordingly, there is a need for the development of suitable and robust galenical formulation overcoming these problems.

Examples of wet granulated Aliskiren formulations have been described and developed which employ a high drug loading of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form. Such a solid oral dosage form of Aliskiren is described e.g. in WO2005/089729. However, wet granulation methods are not attractive from an economical standpoint since they require the use of granulation solvents and additional drying steps.

An alternative to the preparation of Aliskiren formulations by wet granulation techniques has been recently published in WO2008/116601. Such an alternative method for preparing aliskiren formulations is based on a process of hot-melt granulation. According to WO2008/116601, hot-melt granulation is a granulation process wherein the active ingredient and optional excipients are granulated with a binder which is in a molten state. According to the process in WO2008/116601, the granulating of aliskiren, or pharmaceutical salt thereof, alone or in admixture with at least one excipient, takes place with a binder which has a melting point lower than that of aliskiren, or salt thereof. As described on page 7 third paragraph of the specification, the melting point of said binder is at least 10 °C lower than the melting point of aliskiren, or salt thereof, and the temperature used in the granulation process may be in the range between 40 to 90 °C (page 5, second paragraph). The invention is illustrated by the use of the binders Poloxamer 188 and 407, which have a melting point of

52-57 °C, the binder PEG 4000, which has a melting point of 50-58 °C, the binder Gelucire 50/13, which has a melting point of 40-48 °C, and the binder Gelucire 44/14, which has a melting point of 44 °C. Said binders are heated to a temperature 3 °C above their melting point (Table 1, step 2, page 18 in the specification), 5 °C above their melting point (Table 3, step 2, page 20 in the specification) or to 70 °C (Example 17, page 21 in the specification). In view of the above, the hot-melt granulation process disclosed in WO2008/116601 does not melt the active ingredient aliskiren, or salt thereof, instead it disperses aliskiren, or salt thereof, (in solid state) in the melted binder.

According to WO2008/116601, aliskiren changes to an amorphous state on its contact with water, which results in decreased stability of the product. Surprisingly, according to the present invention, it is found that robust galenical formulations of aliskiren, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, can be prepared by using a melt extrusion granulation process. As described herein below, melt extrusion granulation of aliskiren, or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, relates to a granulation process wherein the extrudate temperature is at least the melting temperature of aliskiren, or salt thereof, and thus aliskiren, or salt thereof, melts. The melt extrusion of aliskiren, or salt thereof, and optionally one or more granulation excipients, according to the present invention, results in the conversion of aliskiren, or salt thereof, to its amorphous form and surprisingly results in an improvement of the tablet characteristics. Accordingly, the formulations according to the present invention are found to show less variability in the properties of the granules, such as density or particle size, and/or the properties of the tablet, such as friability, hardness, disintegration time or dissolution time, compared to the properties of the granules and/or tablet properties of formulations which involve, for example, a wet or a roller compaction granulation process. In particular, as regards the physical stability, the formulations of the present invention show no trend to re-crystallization or degradation upon a retest period of at least 6 months, when stored at or below 40 °C/75% RH (room humidity) and 12 months when stored at 25 °C/60% RH.

According to the present invention, it is also found that the drug loading that can be achieved when aliskiren is granulated by a melt extrusion granulation method is higher than that achievable by a wet granulation, a roller compaction method or a hot-melt granulation. In particular, in view of the examples described in WO2008/116601, the granulate obtainable by hot-melt granulation may contain of from 50% to 73% of aliskiren hemifumarate, and an

aliskiren core tablet may contain of from 32% to 45% of aliskiren in the form of free base. As illustrated in the examples described herein, the granulate obtainable by melt granulation may contain of from 88% to 100% of aliskiren hemifumarate, and if the free base is used, the percentages will be adapted accordingly.. Our process of melt extrusion granulation thus provides considerably higher loading of aliskiren in the granulate than that obtainable by hot-melt granulation according to WO2008/116601. As a consequence of such an increase in the loading of aliskiren in the granulate, the loading of aliskiren in the tablet is also higher than that obtainable by hot-melt granulation. As illustrated in the examples enclosed herein, an aliskiren core tablet prepared by melt extrusion granulation may contain, for example, of from 44% to 51% of aliskiren in the form of free base, and if a salts is used, such a the hemifumarate salt thereof, the percentages will be adapted accordingly. This loading is thus higher than that of the examples in WO2008/116601. Accordingly, the melt extrusion granulation provides, as a further benefit, means to reduce the tablet size, which can help improve patient compliance. In addition, the process of melt granulation is economically advantageous since it avoids the use of granulation solvents and provides means to continuous manufacturing.

The present invention provides galenic formulations wherein the active ingredient aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably a hemi-fumarate salt thereof, is obtainable by melt-granulation, alone or in combination with one or more granulation excipient.

In one embodiment, the present invention relates to galenical formulations comprising as the only active ingredient aliskiren, or a pharmaceutical salt thereof, preferably a hemi-fumarate salt thereof, which is obtainable by melt-granulation, alone or in combination with one or more granulation excipient.

In another embodiment, the galenical formulations according to the present invention comprise an orally active renin inhibitor, Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, (component (a)) and one further active ingredient (component (b)). In particular, the present invention relates to a pharmaceutical oral fixed dose combination comprising

- 5 -

- a) a therapeutically effective amount of aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- b) a therapeutically effective amount of valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

wherein the active ingredient aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably a hemi-fumarate salt thereof, is obtainable by melt-granulation, alone or in combination with one or more granulation excipient.

In a solid oral dosage form according to the present invention, it is preferred if the active agent aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 mg to 600 mg of the free base per unit dosage form.

In a solid oral dosage form according to the present invention, it is preferred if the active agent aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 to 300 mg of the free base per unit dosage form.

In a solid oral dosage form according to the present invention, it is preferred if the active agent aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 150 to 300 mg of the free base per unit dosage form.

In a further preferred embodiment of the present invention, the dosage of aliskiren is in the form of a hemi-fumarate thereof and is present in an amount of about 83, about 166, about 332 or about 663 mg per unit dosage form, i.e. corresponding to 75 mg, 150 mg or 300 mg of the free base per unit dosage form.

In one embodiment, a galenical formulation according to the present invention comprises aliskiren as the only active agent in an amount of 20% or more, such as 40% or more, in particular 50% or more, for example of from 40% to 60% or of from 40% to 55%, based on the total weight of the oral dosage form. These percentages refer to the free base, and if a salts is used, such a the hemifumarate salt thereof, the percentages will be adapted accordingly.

- 6 -

In a further embodiment, a galenical formulation according to the present invention comprises aliskiren as the only active agent in an amount ranging of from 20 to 80%, such as of from 30 to 70%, such as of from 40 to 60%, in particular of from 40 to 55%, such as of from 44 to 52%, by weight based on the total weight of the oral dosage form. These percentages refer to the free base, and if a salt is used, such as the hemifumarate salt thereof, the percentages will be adapted accordingly.

In a preferred embodiment, a galenical formulation according to the present invention comprises aliskiren in an amount ranging of from 60 to 100%, such as of from 75 to 100%, such as of from 80 to 100%, for example of from 85% to 100%, by weight based on the total weight of the extrudate. These percentages refer to the free base, and if a salt is used, such as the hemifumarate salt thereof, the percentages will be adapted accordingly.

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have within the context of this disclosure the following meanings, unless otherwise indicated:

For the purpose of this application, by the terms "melt extrusion" or "extrusion" or "melt extrusion granulation" or "melt granulation" it is meant an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren hemifumarate, or of other aliskiren salt, or of aliskiren free base, or higher, such as 95 °C or higher, for example 100 °C or higher, such as 110 °C or higher, for example of from 95 °C to 140 °C, in particular of from 100 °C to 120 °C, such as of from 105 °C to 115 °C. In the extrusion process, such a melt extrusion temperature results from the heating of the extruder screw or the heating of the extruder screw and the shear produced by the resistance between the material within the kneading screw; and at this temperature, aliskiren hemifumarate, or other salt of aliskiren, or aliskiren free base, melts or softens, thus resulting in the conversion of aliskiren, or salt thereof, to its amorphous form. In one embodiment, the extrusion process takes place in the presence of a granulation excipient, in particular a polymer, such as HPC, or mixture of polymers, that have a glass transition temperature, a glass transition range, a melting temperature or a melting range, in particular a glass transition temperature or glass transition range above the melting

point, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren hemifumarate, or other salt of aliskiren, in particular above the melting point, melting range, softening point or softening range of aliskiren hemifumarate, or of other aliskiren salt, or of aliskiren free base.

For the purpose of this application, the terms "melt extruded" or "extruded" or "melt granulated" mean conducting the process as defined in the preceding paragraph.

The terms "extrudate", "melt extruded granulate" or "granulate obtainable by melt granulation" are used herein to mean the product obtained by the extrusion process.

The term "extrudate temperature" is used herein to mean the temperature of the material at the die exit as measured by a portable thermocouple plunged into one of the die openings.

The terms "melt extrusion temperature" or "extrusion temperature" are used herein to mean the temperature at which the extruder zone(s) is heated up.

The term "melt extrusion processing temperature" is used herein to mean the highest temperature at which a extruder zone is heated up.

As used herein, the term "glass transition temperature" or "softening temperature" means the temperature at which an amorphous or partially amorphous solid becomes soft on heating.

As used herein, the term "room temperature" or "ambient temperature" means a temperature of from 15 to 30 °C, such as of from 20 to 30 °C, such as of from 20 to 25 °C.

As used herein the term "pharmaceutical composition" means a mixture containing a therapeutic compound to be administered to a mammal, e.g., a human in order to prevent, treat or control a particular disease or condition affecting the mammal.

As used herein the term "pharmaceutically acceptable" refers to those compounds, materials, compositions and/or dosage forms, which are, within the scope of sound medical judgment, suitable for contact with the tissues of mammals, especially humans, without excessive toxicity, irritation, allergic response and other problem complications commensurate with a reasonable benefit/risk ratio.

As used herein the term "therapeutic compound" means any compound, substance, drug, medicament, or active ingredient having a therapeutic or pharmacological effect, and which is suitable for administration to a mammal, e.g., a human, in a composition that is particularly

- 8 -

suitable for oral administration. "Therapeutic compound", "drug", "active substance", "active ingredient" "active agent" as used herein, refers to aliskiren unless specified otherwise.

The terms "effective amount" or "therapeutically effective amount" refers to the amount of the active ingredient or agent which halts or reduces the progress of the condition being treated or which otherwise completely or partly cures or acts palliatively on the condition.

In the above and in the following the term "Aliskiren", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, such as a hemi-fumarate salt thereof.

The term "disintegration" as used herein refers to a process where the pharmaceutical oral fixed dose combination, typically by means of a fluid, falls apart into separate particles and is dispersed. Disintegration is achieved when the solid oral dosage form is in a state in which any residue of the solid oral dosage form, except fragments of insoluble coating or capsule shell, if present, remaining on the screen of the test apparatus is a soft mass having no palpably firm core in accordance with USP<701>. The fluid for determining the disintegration property is water, such as tap water or deionized water. The disintegration time is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <701> and EP 2.9.1 and JP.

As used herein the term "granulation excipient" refers to any pharmaceutically acceptable material or substance that can be melt-extruded or melt-granulated with a therapeutic compound as further described below. The granulation excipient, for example, can be a polymer or a non-polymeric material. In one embodiment, the granulation excipient is a polymer.

As used herein the term "polymer" refers to a polymer or mixture of polymers that have a glass transition temperature, softening temperature or melting temperature by itself or in combination both above or below melting point (or melting range) of the therapeutic compound. The glass transition temperature ("T_g") is the temperature at which such polymer's characteristics change from that of highly viscous to that of relatively less viscous mass. Types of polymers include, but are not limited to, water-soluble, water-swellaable, water insoluble polymers and combinations of the foregoing.

Examples of polymers include, but are not limited to:

- homopolymers and copolymers of N-vinyl lactams, e.g., homopolymers and copolymers of N-vinyl pyrrolidone (e.g., polyvinylpyrrolidone), copolymers of N-vinyl pyrrolidone and vinyl acetate or vinyl propionate;
- cellulose esters and cellulose ethers (e.g., methylcellulose and ethylcellulose) hydroxyalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylcellulose), hydroxyalkylalkylcelluloses (e.g., hydroxypropylmethylcellulose), cellulose phthalates (e.g., cellulose acetate phthalate and hydroxypropylmethylcellulose phthalate) and cellulose succinates (e.g., hydroxypropylmethylcellulose succinate or hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate);
- high molecular polyalkylene oxides such as polyethylene oxide and polypropylene oxide and copolymers of ethylene oxide and propylene oxide (e.g. poly(propylene oxide) flanked by chains of poly(ethylene oxide), also known by the trade name pluronics);
- polyacrylates and polymethacrylates (e.g., methacrylic acid/ethyl acrylate copolymers, methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, butyl methacrylate/2-dimethylaminoethyl methacrylate copolymers, poly(hydroxyalkyl acrylates), poly(hydroxyalkyl methacrylates));
- polyacrylamides;
- vinyl acetate polymers such as copolymers of vinyl acetate and crotonic acid, partially hydrolyzed polyvinyl acetate;
- polyvinyl alcohol; and
- oligo- and polysaccharides such as carrageenans, galactomannans and xanthan gum, or mixtures of one or more thereof.

In one embodiment the polymer is selected from the group consisting of polyalkylene oxides, polyvinylpyrrolidone, such as PVPK 30, cellulose polymers, such as hydroxypropylmethylcellulose (e.g. HPMC 3cps) and hydroxypropyl cellulose (e.g. HPC-EXF) or mixtures thereof. Most preferably the polymer is hydroxypropyl cellulose (e.g. HPC-EXF). When present, the ratio of aliskiren to polymer is preferably of from 80:20 to 98:2, such as of from 85:15 to 96:4, such as 86:14, 90:10, 92:8, 95:5, in particular 92:8, based on the free base, and if a salt is used, the percentages will be adapted accordingly.

Non-polymeric granulation excipients include, but are not limited to, esters, hydrogenated oils, oils, natural waxes, synthetic waxes, hydrocarbons, fatty alcohols, fatty acids, monoglycerides, diglycerides, triglycerides and mixtures thereof. In one embodiment the non-polymeric granulation excipient is a fatty acid, for example stearic acid.

Examples of esters, such as glyceryl esters include, but are not limited to, glyceryl monostearate, e.g., CAPMUL GMS from Abitec Corp. (Columbus, OH); glyceryl palmitostearate; acetylated glycerol monostearate; sorbitan monostearate, e.g., ARLACEL

60 from Uniqema (New Castle, DE); and cetyl palmitate, e.g., CUTINA CP from Cognis Corp. (Düsseldorf, Germany), magnesium stearate and calcium stearate.

Examples of hydrogenated oils include, but are not limited to, hydrogenated castor oil; hydrogenated cottonseed oil; hydrogenated soybean oil; and hydrogenated palm oil. An example of oil includes sesame oil.

Examples of waxes include, but are not limited to, carnauba wax, beeswax and spermaceti wax. Examples of hydrocarbons include, but are not limited to, microcrystalline wax and paraffin. Examples of fatty alcohols, i.e., higher molecular weight nonvolatile alcohols that have of from 14 to 31 carbon atoms include, but are not limited to, cetyl alcohol, e.g., CRODACOL C-70 from Croda Corp. (Edison, NJ); stearyl alcohol, e.g., CRODACOL S-95 from Croda Corp; lauryl alcohol; and myristyl alcohol. Examples of fatty acids which may have of from 10 to 22 carbon atoms include, but are not limited to, stearic acid, e.g., HYSTRENE 5016 from Crompton Corp. (Middlebury, CT); decanoic acid; palmitic acid; lauric acid; and myristic acid.

Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known *per se*, especially as described in EP 678503 A, e.g., in Example 83.

A solid oral dosage form comprises a capsule or more preferably a tablet or a film-coated tablet.

A solid oral dosage form according to the invention comprises additives or excipients that are suitable for the preparation of the solid oral dosage form according to the present invention. Tableting aids, commonly used in tablet formulation can be used and reference is made to the extensive literature on the subject, see in particular Fiedler's "Lexicon der Hilfsstoffe", 4th Edition, ECV Aulendorf 1996. These pharmaceutically acceptable additives include, but are not limited to, fillers or diluents, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like. The amount of each additive in a pharmaceutical oral fixed dose combination may vary within ranges conventional in the art.

Suitable fillers include, without limitation, microcrystalline cellulose (e.g., cellulose MK), mannitol, sucrose or other sugars or sugar derivatives, calcium hydrogen phosphate qualities, starch qualities, preferably corn starch, low-substituted hydroxypropyl cellulose,

hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose, and combinations thereof, preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL. When present, a filler may be employed in an amount ranging of from 10 % to 50 %, preferably of from 12% to 45%, more preferably of from 15% to 40% by weight of the dosage form (prior to any optional film coating).

Suitable binders include, without limitation, polyvinylpyrrolidone (PVP), such as e.g., PVP K 30 or PVP90F, polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 4000, hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, pregelatinized starch and combinations thereof. A binder may be employed in an amount ranging of from 0.01% to 50%, preferably of from 0.01% to 10%, more preferably of from 0.1 % to 5%, by weight of the dosage form (prior to any optional film coating).

Suitable lubricants include, without limitation, magnesium stearate, aluminum or calcium silicate, stearic acid, CUTINA (Hydrogenated Castor Oil), PEG 4000-8000, talc, glyceryl behenate, sodium stearyl fumarate (PRUV) and combinations thereof, preferably magnesium stearate. When present, a lubricant may be employed in an amount ranging of from 0.1% to 10%, preferably of from 0.5% to 5%, more preferably of from 1.1% to 3.3% by weight of the dosage form (prior to any optional film coating).

Suitable disintegrants include, without limitation, carboxymethylcellulose calcium (CMC-Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), crosslinked PVP (e.g. CROSPVIDONE, POLYPLASDONE or KOLLIDON XL), alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP (PVP XL, CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB) or combinations thereof. Most preferred disintegrants are crosslinked PVP, preferably PVPP XL and/or carboxymethylstarch-Na. When present, the disintegrant(s) may be employed in an amount ranging of from 5 % to 30 %, preferably of from 10 % to 25 %, by weight of the dosage form (prior to any optional film coating).

Suitable glidants include, without limitation, colloidal silicon dioxide (e.g., Aerosil 200), magnesium trisilicate, powdered cellulose, talc and combinations thereof. Most preferred is

- 12 -

colloidal silicon dioxide. When present and considering starch not as a glidant, a glidant may be employed in an amount ranging of from 0.05% to 5%, preferably of from 0.1% to 1%, by weight of the dosage form (prior to any optional film coating).

The solid oral dosage forms of the present invention have a low friability as is not more than 0.8%, preferably not more than 0.6 %. The friability is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <1216> and EP 2.9.7 and JP.

The solid oral dosage forms of the present invention have also suitable hardness (e.g. an average hardness ranging of from 180 N to 310 N, such as of from 180 N to 250 N, in particular of from 200 N to 250 N). Such an average hardness is determined prior to the application of any film coating on the solid dosage form. Hardness may be measured according to a process described in The European Pharmacopoeia 4, 2.9.8 on page 201. The test employs apparatus consisting of 2 opposing jaws, one of which moves towards the other. The flat surfaces of the jaws are perpendicular to the direction of movement. The crushing surfaces of the jaws are flat and larger than the zone of contact with the tablet. The apparatus is calibrated using a system with a precision of one Newton. The tablet is placed between the jaws. For each measurement, the tablet is oriented in the same way with respect to the direction of the applied force. Measurements are carried out on 10 tablets. Results are expressed in terms of the mean, minimum and maximum values (in Newtons) of the force needed to crush the tablets.

A preferred embodiment of this invention is directed to the solid oral dosage forms which are film-coated. Suitable film coatings are known and commercially available or can be made according to known methods. Typically film coating materials are hydrophilic polymers such as polyethylene glycol, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, hydroxypropylcellulose, hydroxymethylcellulose, and hydroxypropylmethylcellulose or the like, of which hydroxypropyl methylcellulose is preferred. The film coating composition ingredients may include plasticizers, e.g., polyethylene glycols (e.g. polyethylene glycol 6000), triethylcitrate, diethyl phthalate, propylene glycol, glycerin in conventional amounts, as well as opacifiers such as titanium dioxide, and colorants, e.g. iron oxide, aluminum lakes, etc. Typically, a film coating material is applied in such an

amount as to provide a film coating that ranges of from 1% to 6% by weight of the solid oral dosage form. Dry mixtures such as Sepifilm or Opadry mixtures prepared by Colorcon Corp. are preferably being used. These products are individually prepared dry pre-mixtures of film forming polymers, opacifiers, colorants and plasticizers which are further processed to aqueous film coating suspensions.

The film coating may be generally applied to achieve a weight increase of the solid oral dosage form of from 1 to 10 wt.%, and preferably of from 2 to 6 wt.%.

The film coating can be applied by conventional techniques in a suitable coating pan or fluidized bed apparatus using water and/or conventional organic solvents (e.g., methyl alcohol, ethyl alcohol, isopropyl alcohol), ketones (acetone), etc.

A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of a solid oral dosage form according to the present invention. Such a solid oral dosage form can be prepared by the following method, comprising the steps of: (1) melt extruding Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipient, to form an aliskiren granulate; (2) optionally mixing the granulates with further pharmaceutically acceptable additives; (3) optionally compressing the final blend into a tablet; and (4) optionally, film coating the obtained tablet.

More particularly, the manufacturing process comprises the steps of

- (a) blending Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipient, to give a preblended material;
- (b) sieving the blended material to give a screened material;
- (c) blending the sieved material to give a blended material;
- (d) melt extruding the blended material to give an extrudate;
- (e) cooling the extrudate to ambient temperature, for example to a temperature of from 15 to 25 °C, such as of from 20 to 25 °C, such as 22 or 23 °C, for example by using a chiller flaker unit, for example one available from BBA Cooler;
- (f) milling the cooled extrudate;
- (g) optionally blending the milled extrudate with one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a final blended material;
- (h) optionally compressing the final blend to form a tablet; and

- 14 -

(i) optionally applying a film coat in order to obtain the film coated tablets.

In one embodiment step (d) takes place according to a method comprising the following steps, preferably by using a 50 mm extruder:

(d1) optionally preheating of the extruder, preferably with preheating of the extruder, prior to feeding the material, preferably at a extrusion temperature such as; zones 1-3 of from 25 °C to 30 °C, such as 25 °C, zone-4 of from 50 °C to 80 °C, such as 50 °C, zone-5 of from 60 °C to 80 °C, such as 60 °C, zone-6 of from 70 °C to 100 °C, such as 70 °C, zones 7-8 of from 80 °C to 120 °C, such as 80 °C and zones 9-10 of from 60 °C to 120 °C, such as 60 °C,

(d2) running the extrusion process, preferably at a extrusion temperature such as; zones 1-3 of from 25 °C to 70 °C, such as of from 25 °C to 35 °C, such as 30 °C, zones 4-6 of from 45 °C to 90 °C, such as of from 45 °C to 55 °C, such as 50 °C, zones 7-8 of from 45 °C to 90 °C, such as of from 45 °C to 55 °C, such as 50 °C and zones 9-10 of from 40 °C to 120 °C, such as of from 40 °C to 50 °C such as 45 °C.

In another embodiment step (d) preferably takes place by using a 16 mm extruder, preferably without preheating of the extruder, preferably running the extrusion process at an extrusion temperature such as; zone-1 of from 25 °C to 55 °C, such as of from 25 °C to 30 °C, such as 25 °C, zone-2 of from 25 °C to 70 °C, such as of from 25 °C to 30 °C, such as 25 °C, zone-3 of from 25 °C to 90 °C, such as of from 25 °C to 30 °C, such as 25 °C, zone-4 of from 30 °C to 130 °C, such as of from 30 °C to 50 °C, such as 40 °C and zone-5 of from 50 °C to 130 °C, such as of from 50 °C to 80 °C, such as 70 °C.

In another embodiment step (d) preferably takes place by using a 27 mm extruder, preferably without preheating of the extruder, preferably running the extrusion process at an extrusion temperature such as; zones 1-3 of from 25 °C to 50 °C, such as of from 25 °C to 35 °C, such as 30 °C, zone-4 of from 25 °C to 50 °C, such as of from 25 °C to 40 °C, such as 35 °C, zone-5 of from 25 °C to 50 °C, such as of from 25 °C to 40 °C, such as 35 °C, zone-6 of from 40 °C to 70 °C, such as of from 40 °C to 50 °C, such as 45 °C and zones 7-8 of from 40 °C to 70 °C, such as of from 40 °C to 50 °C, such as 45 °C.

In a further embodiment, step (d) preferably takes place according to a method comprising the following steps, preferably by using a 50 mm extruder:

(d1) optionally preheating of the extruder, preferably with preheating of the extruder, prior to feeding the material, at a extrusion temperature such as; zones 1-3 25 °C, zone 4 50 °C, zone-5 60 °C, zone-6 70 °C, zones 7-8 80 °C and zones 9-10 60 °C,

(d2) running the extrusion process, preferably at a extrusion temperature such as; zones 1-3 30 °C, zones 4-6 50 °C, zones 7-8 50 °C and zones 9-10 45 °C.

In a still further embodiment, step (d) preferably takes place by using a 16 mm extruder, preferably running the extrusion process at an extrusion temperature such as; zone-1 25 °C, zone-2 25 °C, zone-3 25 °C and zone-4 40 °C and zone-5 70 °C.

In a still further embodiment, step (d) preferably takes place by using a 27 mm extruder, preferably running the extrusion process at an extrusion temperature such as; zones 1-3 30 °C, zone-4 35 °C, zone-5 35 °C, zone-6 45 °C and zones 7-8 of 45 °C.

In a preferred embodiment, the melt extrusion operation utilizes a 50 mm, a 27 mm or a 16 mm extruder, preferably wherein the material is fed at a rate of from 1 to 80 Kg/h, preferably of from 1 to 60 Kg/h, such as 1 Kg/h, 9 Kg/h or 50 Kg/h.

In a preferred embodiment, in step d) the temperature of the extrudate is of 95 °C or higher, for example 100 °C or higher, such as 110 °C or higher, for example of from 95 °C to 140 °C, in particular of from 100 °C to 120 °C, such as of from 105 °C to 115 °C. Thus, preferably, in step c) the extrudate is cooled from such a preferred temperature, at which the extrudate is obtained in step d), to ambient temperature,

Once the extrudates are obtained, they may be formulated into oral forms, e.g., solid oral dosage forms, such as tablets, pills, lozenges, caplets, capsules or sachets, by adding additional conventional excipients which comprise an external phase of the pharmaceutical composition. The external phase of the pharmaceutical composition can also comprise an additional therapeutic compound. Such solid oral dosage forms, e.g., are unit oral dosage forms. Examples of such excipients include, but are not limited to, release retardants, plasticizers, disintegrants, binders, lubricants, glidants, stabilizers, fillers and diluents, in particular excipients described in the relevant chapters of *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 4th edition, Rowe et al., Eds., American Pharmaceuticals Association (2003); and *Remington: the Science and Practice of Pharmacy*, 21st edition, Lippincott Williams &

- 16 -

Wilkins (2005). One of ordinary skill in the art may select one or more of the aforementioned excipients with respect to the particular desired properties of the solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden. The amount of each excipient used may vary within ranges conventional in the art.

In the manufacturing processes according to the present invention, attention is drawn to the numerous known methods of sieving, blending and mixing employed in the art, e.g., mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press or compaction on a roller compaction equipment. The sieving steps can be accomplished using any suitable means, e.g. using oscillating sieving or hand/vibrating sieves. The blending steps can be accomplished using any suitable means. Typically, Aliskiren or the Aliskiren granulate and pharmaceutically acceptable additives are dispatched to a suitable vessel such as a diffusion blender or diffusion mixer.

The milling/screening steps can be accomplished using any suitable means, such as milling through a screening mill or oscillating sieve/mill with a screen of at least 1.0 mesh size, such as 1.0 or 1.2 mm. Preferably the milled material is blended, often with pharmaceutically acceptable additives such as lubricants, fillers, disintegrants and glidants (the "outer phase"), in a diffusion blender.

Oral pharmaceutical products, e.g. tablets, are often manufactured in a batch processing manner. This means that the drug products are made according to a single manufacturing order during the same cycle of manufacture. Batch processing may result in lower output quality/quantity, lesser flexibility and higher labor costs when compared to other manufacturing techniques. In contrast, continuous manufacturing allows for the manufacturing of end products from raw materials in a single continuous fashion such as the output is maintained at a consistent rate.

In a preferred embodiment, the manufacture of solid oral dosage form pharmaceutical compositions according to the present invention relates to a melt extrusion continuous process. Said continuous process utilizes an equipment train that features various pieces of equipment for unit operations, such as mixing, sieving, granulating, milling, compressing, tableting or coating, linked together via transfer means, such as vacuum, gravity, convey belts, vibratory belts or bucket belts. The pharmaceutical materials (i.e., the raw materials,

such as aliskiren or salt thereof, one or more pharmaceutically acceptable excipients or a mixture of the foregoing, intermediate drug products and final drug product) are continuously conveyed from one piece of unit operation equipment to the next piece of unit operation equipment without any intervention or assistance from a human operator of the equipment train. Therefore, the final result is a concatenation of a chain of independent unit operations into a single equipment train that allows for the feeding of raw materials into the equipment train upstream and having a solid oral dosage form, such as tablets, pills, caplets, capsules or sachets, preferably tablets, produced downstream.

An exemplary equipment train can comprise, for example, the following pieces: a blender; a extruder; a mill; and a tablet press. Any type of blender as known by one of ordinary skill may be used in the present invention, for example a bin blender. The extruder used in the present invention is configured for melt granulation. In general, a extruder includes a rotating screw(s) within a stationary barrel. Along the entire length of the screw, distributive kneading of the materials (e.g. aliskiren, or salt thereof, and optionally one or more granulation excipient) is provided by the rotation of the screw(s) within the barrel. The output of the extrude, extrudates, is transferred to a cooling tower. The cooling tower cools the extrudates to ambient temperature and once cooled, the extrudates may be transferred to an in-line mill for milling into granules. Preferably the extruder of the present invention is a twin-screw extruder, for example a 50 mm, 27 mm or a 16 mm twin-screw extruder. Any type of mill as known by one of ordinary skill may be used in the present invention, for example a Frewitt hammer mill using 1 mm or 2 mm screen with a rate of 2000 rpm. Any type of tablet press as known by one of ordinary skill in the art may also be used in the present invention. Examples of such tablet presses include, but are not limited to, low or high-speed presses, single / bi multilayer presses, and tablet-in-tablet presses. Tablet presses use forces between two and ninety kN to compress the milled materials.

In a preferred embodiment, the melt extrusion continuous process comprises, for example, the operations of extrusion, cooling, flaking and milling. Preferably the cooling operation utilizes a chiller flaker unit which cools the melted extrudate and cuts the formed solid sheets into small flakes. The flakes are conveyed into the mill, through a cooling tower, and are milled through a screen, for example a 2 mm screen.

In a further embodiment, the galenical formulations according to the present invention comprise an orally active renin inhibitor, Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one or more further active ingredient.

- 18 -

In one embodiment, the galenical formulations according to the present invention comprise an orally active renin inhibitor (component (a)), Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and one further active ingredient (component (b)). In a preferred embodiment, component (b) is valsartan, or a salt thereof. In another preferred embodiment, component (b) is hydrochlorothiazide (HCT) or is amlodipine, wherein "amlodipine" is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof, most preferably a besylate salt thereof. Most preferably, amlodipine is used as the besylate salt thereof.

In another embodiment, the galenical formulations according to the present invention comprise an orally active renin inhibitor (component (a)), aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and two further active ingredients (components (b) and (c)). In a preferred embodiment, component (b) is hydrochlorothiazide (HCT) and component (c) is amlodipine, wherein "amlodipine" is as defined above.

Typically, the pharmaceutical oral fixed dose combination comprising components (a) and (b) is a solid dosage form, such as a mono-layer or a multilayer, such as a bi-layer, tablet.

In one embodiment according to the present invention, the components (a) and (b) are formulated together in the form of a monolayer. Monolayers according to the present invention can be manufactured, for example by a method comprising the steps of (1) granulating component (a) and pharmaceutically acceptable additives, as described above; (2) granulating component (b) and pharmaceutically acceptable additives, for example as described below, such as by roller compaction; (3) sieving respective granulates; (4) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; (5) mixing respective granulates; (6) screening the material from step (5); (7) optionally, blending the obtained sieved material from (6) together with further pharmaceutically acceptable additives; (8) compressing the blend from (7) to form a monolayer tablet and (9) optionally, film coating the obtained monolayer tablet.

Pharmaceutically acceptable additives suitable for use in monolayer tablets, according to the present invention include, without limitation, diluents or fillers, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof, as defined above.

In one preferred embodiment, component (b) is granulated with pharmaceutically acceptable additives, optionally in the presence of a granulation liquid. The granulation liquid can be any liquid or liquid mixture well-known in the granulation art such as ethanol, a mixture of ethanol and water, a mixture of ethanol, water and isopropanol. The process is then referred to as an organic wet granulation. Wet granulation is typically accomplished by using the following method (1) blending component (b) and pharmaceutically acceptable additives in the presence of a granulation liquid to form a blended material; (2) drying the blended material, (3) sieving the blended material; and (4) screening the sieved material to isolate the wet-granulated fraction.

Alternatively, granulation of component (b) is accomplished by using a dry granulation method, which may comprise the following steps : (1) blending component (b) and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (2) sieving the blended material; (3) blending the sieved material to form a final blend material; (4) compacting the final blend material to form a compacted material; (5) milling the compacted material to form a milled material; and (6) blending the milled material to form the dry-granulated fraction. Particularly preferable is a roller compaction method whereby the step of compacting is performed using a roller compactor. In this case, the compacting step can be accomplished using any suitable means. Typically, compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force (for development scale machines) ranging of from 2 kN to 6 kN i.O., preferably of from 3 to 5 kN. Compaction may also be carried out by slugging the blended powders into large tablets that are then size-reduced. Preferably, the device used is a Freund Corporation; Roller Compactor Type TF Mini. Using this equipment, the screw speed is suitably adjusted to ensure proper quality of the roller compacted material. Preferably, the screw speed is more than 15 rpm, such as 20 to 30 rpm. Moreover, using this equipment, the roll speed is suitably adjusted to ensure proper quality of the roller compacted material. Preferably, the roll speed is 3 to 5 rpm. It is also preferred that no pre-compression force is applied.

In another preferred embodiment component (b) is granulated by a melt extrusion granulation method. Melt extrusion granulation is typically accomplished by using the following method: (1) blending component (b) and optionally one or more granulation excipient to form a blended material; (2) sieving the blended material, (3) melt extruding the sieved material, (4) cooling the extrudate to ambient temperature, (5) milling the melt

- 20 -

granulation material, (6) optionally blending the milled melt granulation material with sieved further pharmaceutically acceptable additives to give the final melt granulate.

In a preferred embodiment, component (b) is granulated by roller compaction.

In another embodiment according to the present invention, the components (a) and (b) are formulated in such a way that they are physically separated, for example they are formulated into separate layers e.g. a multi- or bilayer tablet, preferably a bilayer tablet. A multilayer tablet has at least two layers (bilayer tablet) or can have three, four, five or more layers. Each of the layers contains not more than one of the components. Preferably, the tablet has 2 layers with one of the components in one of the two layers, but it is also possible that in addition to these two layers the tablet contains further layers containing only carrier and which may function e.g. as separation layer(s) or outer coating layer(s). Alternatively, if more than two layers are present, the components may be present in more than one layer as long as they are not present together in the same layer. For practical purposes, a bilayer tablet is preferred but all information detailed below is equally applicable to multilayer tablets.

Multilayer tablets, in particular, bilayer tablets, according to the present invention are characterized in that one layer contains component (a) and the other layer contains component (b). According to the present invention, the layer containing component (a) is prepared by melt extrusion, as described hereinbefore. The layer containing component (b) may be prepared, for example, by granulation methods as described above.

Pharmaceutically acceptable additives suitable for use in multilayer tablets, in particular bilayer tablets, according to the present invention include, without limitation, diluents or fillers, disintegrants, glidants, lubricants, binders, colorants and combinations thereof, as defined above.

The multilayer, preferably bilayer, tablet pharmaceutical oral fixed dose combinations, according to the present invention, have low friability and suitable hardness (e.g. an average hardness ranging of from 130 N to 310 N, such as of from 250 N to 300 N or of from 200 N to 250 N; for bilayer forms). Preferably the friability is not more than 0.8%. The friability is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <1216> and EP 2.9.7 and JP. The average

hardness is determined prior to the application of any film coating on the pharmaceutical oral fixed dose combinations.

In one embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (a) is present in an amount of 20% or more, such as 22% or more, such as 25% or more by weight based on the total weight of the pharmaceutical oral fixed dose combination. These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In another embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (a) is present in an amount of 40% or more, such as 50% or more, such as 60% or more, by weight based on the total weight of the layer comprising component (a). These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In a further embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (a) is present in an amount of from 40 to 70%, such as 50 to 65%, such as 50 to 60%, in particular of from 60 to 70%, by weight based on the total weight of the layer comprising component (a). These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In a further embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (a) is present in an amount of from 70 to 100%, such as 75 to 98%, such as 85 to 98%, by weight based on the total weight of the extrudate comprising component (a). These percentages are based on the free base of component (a) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In a still further embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (b) is present in an amount of 20% or more, such as 23% or more, such as 25% or more, such as 28% or more, by weight based on the total weight of the pharmaceutical oral fixed dose combination. These percentages are based on the free

- 22 -

acid or free base of component (b) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In yet another embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (b) is present in an amount of 50% or more, by weight based on the total weight of the layer comprising component (b). These percentages are based on the free acid or free base of component (b) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In a still further embodiment, in a multilayer tablet, according to the present invention, such as a bilayer tablet, component (b) is present in an amount of from 30% to 70% by weight based on the total weight of the layer comprising component (b). These percentages are based on the free acid or free base of component (b) and if a salt is used the percentages will be adapted accordingly.

In a preferred embodiment component (b) is valsartan, thus the percentages of component (b) refer to the free acid, and if a salt thereof is used the percentages will be adapted accordingly.

The details regarding the components (a) and (b) and pharmaceutically acceptable additives, i.e., source, amount, etc., are as set forth hereinabove and hereinafter.

The multilayer, preferably a bilayer, tablet according to the present invention can be prepared, for example, by a method comprising the steps of (1) melt granulating component (a) as described above, to form an Aliskiren granulate; (2) granulating component (b), for example as described herein; (3) sieving the respective granulates; (4) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and (5) compressing the granulates, of both components (a) and (b), together to form a bilayer tablet. Typically compression is accomplished using a bilayer rotary tablet press. Typical compression force ranges of from 12 kN to 45 kN. Preferably, the layer containing component (b) is pre-compressed and the layer containing component (a) is added to the resulting pre-compressed layer and then both layers are compressed. Optionally, the method comprises the step of film coating the multilayer, preferably bilayer, tablet. Film coating can be accomplished using any suitable means. Suitable film coatings are known

and commercially available or can be made according to known methods. Typically the film coating material is a polymeric film coating material comprising materials such as hydroxypropylmethyl cellulose, polyethylene glycol, talc and colorant. Typically, a film coating material is applied in such an amount as to provide a film coating that ranges of from 1% to 6% by weight of the film-coated tablet.

The blending, drying, sieving and mixing steps can be accomplished by using any suitable means known in the art. Typically blending and mixing steps are accomplished by using diffusion blenders or diffusion mixers, respectively. The sieving steps can be accomplished, for example, by using oscillating sieving.

The term "Valsartan", if not defined specifically, is to be understood both as the free base and as a salt thereof, especially a pharmaceutically acceptable salt thereof. Valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, can, e.g., be prepared in a manner known *per se*, for example as described in WO2004/026847, in WO2005/014602 and in US5,399,578.

Preferred salts forms include acid addition salts. The compounds having at least one acid group (e.g., COOH or 5-tetrazolyl) can also form salts with bases. Suitable salts with bases are, e.g., metal salts, such as alkali metal or alkaline earth metal salts, e.g., sodium, potassium, calcium or magnesium salts, or salts with ammonia or an organic amine, such as morpholine, thiomorpholine, piperidine, pyrrolidine, a mono-, di- or tri-lower alkylamine, e.g., ethyl-, tert-butyl-, diethyl-, diisopropyl-, triethyl-, tributyl- or dimethylpropylamine, or a mono-, di- or trihydroxy lower alkylamine, e.g., mono-, di- or tri-ethanolamine. Corresponding internal salts may furthermore be formed. Salts which are unsuitable for pharmaceutical uses but which can be employed, e.g., for the isolation or purification of free compounds I or their pharmaceutically acceptable salts, are also included. Even more preferred salts are, e.g., selected from the mono-sodium salt in amorphous form; di-sodium salt of Valsartan in amorphous or crystalline form, especially in hydrate form, thereof. Mono-potassium salt of Valsartan in amorphous form; di-potassium salt of Valsartan in amorphous or crystalline form, especially in hydrate form, thereof.

Calcium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the tetrahydrate thereof; magnesium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the hexahydrate thereof; calcium/magnesium mixed salt of Valsartan in

- 24 -

crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-diethylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-dipropylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form; *bis*-dibutylammonium salt of Valsartan in crystalline form, especially in hydrate form, primarily the hemihydrate thereof; mono-*L*-arginine salt of Valsartan in amorphous form; *bis*-*L*-arginine salt of Valsartan in amorphous form; mono-*L*-lysine salt of Valsartan in amorphous form; *bis*-*L*-lysine salt of Valsartan in amorphous form. Most preferably, Valsartan is used as the free acid. Valsartan granulation can be accomplished by any suitable means. In a preferred embodiment of this invention, Valsartan granulation is accomplished by (1) blending component (b) and pharmaceutically acceptable additives to form a blended material; (2) sieving the blended material; (3) blending the sieved material to form a final blend material; (4) compacting the final blend material to form a compacted material; (5) milling the compacted material to get a milled material; and (6) blending the milled material to form the Valsartan granulate.

The blending of step (1 and 3) can be accomplished using any suitable means. Typically the component b) and pharmaceutically acceptable additives are dispatched to a suitable vessel such as a diffusion blender or diffusion mixer. The sieving of step (2) can be accomplished using any suitable means such as those described above. The compaction of step (4) can be accomplished using any suitable means. For example, typically for component b) compacting is accomplished using a roller compactor with a compaction force ranging of from 20 kN to 60 kN, preferably 35 kN. Compaction may also be carried out by slugging the blended powders into large tablets that are then size-reduced. The milling of step (5) can be accomplished using any suitable means. Typically the compacted material is milled through a screening mill. The blending of step (6) can be accomplished using any suitable means. Preferably the milled material is blended, often with a pharmaceutically acceptable additive such as a lubricant, in a diffusion blender.

It is preferred that valsartan is present in an amount ranging of from 75 to 350mg, such as of from 100 to 200 mg, more preferably of from 80 mg to 320 mg, such as of from 160 to 320 mg, per unit dosage form, in particular 80, 160 or 320 mg, such as 160 or 320 mg, based on the free acid, and if a salt is used, the percentages will be adapted accordingly.

In a preferred embodiment of the present invention, valsartan is present in an amount of from 15 to 40%, such as of from 20 to 40%, such as of from 20 to 30%, by weight based on

the total weight of the pharmaceutical oral fixed dose combination. These percentages are based on the free acid and if a salt is used, the percentages will be adapted accordingly.

The weight ratio of aliskiren to valsartan preferably ranges of from 1:0.001 to 1:5, more preferably of from 1:0.5 to 1:4 or 1:0.03 to 1:0.07. Most preferably, the weight ratio is of from 1:1.0 to 1.1; 1:2.1 to 2.2; or 1:0.005 to 0.006 based on the free base of (a) and free acid of (b). Most preferably, components (a) and (b), are used in amounts of 75/80 mg, 75/160 mg, 150/80 mg, 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg or 150/320 mg, most preferably 150/160 mg, 300/320 mg, 300/160 mg or 150/320 mg of (a)/(b), based on the free base of (a) and free acid of (b). In one embodiment it is preferred to use a high drug load using 300 mg of (a) and/or 320 mg of (b), most preferably 300/320 mg of (a)/(b). When using a salt such as the hemifumarate for component (a), the ratios will be adapted accordingly.

The resulting formulations in accordance with the present invention show the following advantages:

- A relatively high drug loading may easily be achieved;
- The formulation of pharmaceutical oral fixed dose combinations with sufficient hardness, resistance to friability, disintegration time etc. is possible;
- The sticking tendency and poor flow of the drug substance is reduced to a minimum;
- A robust manufacturing process is achieved;
- Scale-up of formulation and process resulting in a reproducible performance is achieved;
- Sufficient stability to achieve a reasonable shelf life is achieved;
- Shorter processing times are achieved in particular because the process of melt granulation circumvents the use of granulation solvents and thus avoids any drying steps therefore rendering the process more economic; and
- Formulations wherein aliskiren is in its amorphous form are achieved.

The invention likewise relates to a process for the preparation of solid oral dosage forms as described herein above. Such a solid oral dosage form may be produced by working up components as defined herein above in the appropriate amounts, to form unit solid oral dosage forms.

The solid oral dosage forms of the present invention are useful for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both. The conditions for which the instant invention is useful include, without limitation, hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction (such as Alzheimer's) and stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a method of treating hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure comprising administering to an

animal, including human patient, in need of such treatment a therapeutically effective solid oral dosage form according to the present invention.

The present invention likewise relates to the use of a solid oral dosage form according to the present invention for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition for the treatment of hypertension (whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic, isolated systolic, or other secondary type), congestive heart failure, angina (whether stable or unstable), myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure, comprising a solid oral dosage form according to the present invention.

Ultimately, the exact dose of the active agent and the particular formulation to be administered depend on a number of factors, e.g., the condition to be treated, the desired duration of the treatment and the rate of release of the active agent. For example, the amount of the active agent required and the release rate thereof may be determined on the basis of known *in vitro* or *in vivo* techniques, determining how long a particular active agent concentration in the blood plasma remains at an acceptable level for a therapeutic effect.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically disclosed herein are within the scope of the following claims. Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore, the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the present invention in any way.

Examples

The following manufacturing process is meant to show a method of practicing the present invention. The extruders below mentioned serve to illustrate the invention without limiting the scope thereof, while they on the other hand represent preferred embodiments for effecting the melt extruding step d). Likewise, the temperature of the extruder zones are illustrative.

Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipient, is blended in a bin blender for two hundred rotations to give a preblended material. The blend is sieved through a 2 mm screen to give a screened material and next is blended for two hundred rotations more to give a blended material. The blend is introduced into the feed section, or hopper, of a twin screw extruder. A suitable twin screw extruder is, for example, the 50 mm, the 27 mm or the 16 mm Leistritz extruder. Before feeding the material, the extruder may be preheated as indicated below. Upon preheating, if preheating is required, the extruder is heated to the melt extrusion temperatures illustrated below. The screw speed is set and the volumetric feed rate is adjusted. The heating of the extruder screw and the shear produced by the resistance between the material within the kneading screw allows for the melting of aliskiren hemifumarate, or of other aliskiren salt. The extrudates, or granules, are cooled to ambient temperature by using a chiller flaker unit, for example one available from BBA Cooler. The cool granules are then milled. A suitable miller is the Frewitt hammer mill using a 2 mm or 1 mm screen preferably set at 2000 rpm. For the external phase, the external phase excipients are first passed through a suitable mesh. For example, aerosil 200 is screened through a 1.0 mm screen, magnesium stearate is screened through a 0.9 mm screen, and indigotine lake is screened through a 0.5 mm screen. The excipients are then blended with the obtained granules using a suitable bin blender. The resulting final blend is compressed into tablets by using a conventional rotary tablet press at the appropriate compression force.

50 mm extruder: extruder preheating (for 15 min)

Temp. zones 1-3	25°C
Temp. zone 4	50°C
Temp. zone 5	60°C
Temp. zone 6	70°C
Temp. zones 7-8	80°C
Temp. zones 9-10	60°C

50 mm extruder: melt extrusion temperature conditions

Temp. zones 1-3	30°C (± 5°C)	25°C	30°C	35°C
Temp. zones 4-6	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
Temp. zones 7-8	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
Temp. zones 9-10	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
Feed rate	50 kg /h - fixed	**	**	**
Screw speed	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

In one embodiment (**) = 50 kg /h

27 mm extruder: melt extrusion temperature conditions (no preheating)

Temp. zones 1-3	30°C (± 5°C)	25°C	30°C	35°C
Temp. zone 4	35°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
Temp. zone 5	35°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
Temp. zone 6	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
Temp. zones 7-8	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
Feed rate	9 kg /h - fixed	***	***	***
Screw speed	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

In one embodiment (***) = 9 kg /h

16 mm extruder: melt extrusion temperature conditions (no preheating)

Temp. zone 1	25°C	*	*	*
Temp. zone 2	25°C	*	*	*
Temp. zone 3	25°C	*	*	*
Temp. zone 4	40°C (± 5°C)	35°C	40°C	45°C
Temp. zone 5	70°C (± 5°C)	65°C	70°C	75°C
Feed rate	1 kg /h - fixed	#	#	#
Screw speed	140 rpm (± 10 rpm)	130 rpm	140 rpm	150 rpm

In one embodiment (*) = 25°C and (#) = 1 kg/h

Milling/screening parameters	Aliskiren and polymer	Cool Extrudate	External phase excipients
screen (mm)	2.0	2.0	0.5-1.0

Example 1: Bilayer formulations with a melt granulated Aliskiren layer

The Aliskiren layer is prepared as described above.

The components of the Valsartan layer are mixed, granulated and compressed as described herein. The Valsartan layer is filled into an eccentric tablet press for all bilayer variants and compressed with a compression force of <2.5kN. The Aliskiren layer is added on top of the Valsartan layer and then the tablet core is compressed with a compaction force of from 5 to 40kN to obtain a bilayer tablet core.

VARIANT 1. Melt extrudate: Aliskiren and HPC;

16 mm extruder, extrudate temperature 105-110 °C

Aliskiren/ Valsartan 300/320mg		Composition per unit [mg/unit]	Composition per unit [%]
Aliskiren layer	Aliskiren hemifumarate	331.50	29.59
	HPC*	45.20	4.03
	Avicel 102 (MCC)	68.05	6.07
	Crospovidone XL	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	Indigotin-farBlack	0.50	0.04
	Magnesium stearate	2.50	0.22
Valsartan layer	Valsartan	320.00	28.57
	Avicel 102 (MCC)	229.50	20.49
	Crospovidone XL	46.50	4.15
	Aerosil 200	6.00	0.54
	Mg stearate (internal)	12.00	1.07
	Mg-Stearate (external)	6.00	0.54
Total		1120.25	100.00
Mean Hardness [N]			260N (220-300N)
Friability 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2 %
Disintegration time for Valsartan layer [minutes]			6 min – 8 min
Disintegration time for Aliskiren layer [minutes]			22-29 min

- 32 -

Dissolution profile of Aliskiren at

pH 4.5 after 10 min

22

Dissolution profile of Aliskiren at

pH 4.5 after 20 min

46

HPC*: hydroxypropylcellulose with aqueous viscosity of 300-600 mPas at 10% w/w concentration and 80,000 average molecular weight

VARIANT 2. Melt extrudate: Aliskiren and HPC;

16 mm extruder, extrudate temperature 105-110 °C

27 mm extruder, extrudate temperature 105-110 °C

50 mm extruder, extrudate temperature 105-115 °C

Aliskiren/ Valsartan 150/160mg		Composition per unit [mg/unit]	Composition per unit [%]
Aliskiren layer	Aliskiren hemifumarate	165.75	29.60
	HPC*	12.00	2.14
	Cellulose MKGR	44.63	7.97
	Crospovidone	25.00	4.46
	Aerosil 200	1.25	0.22
	Indigotin Lake 12196	0.13	0.02
	Magnesium stearate	1.25	0.22
Valsartan layer	Valsartan	160.00	28.57
	Cellulose MK GR	108.00	19.29
	Crospovidone	30.00	5.36
	Aerosil 200	3.00	0.54
	Mg stearate (internal)	6.00	1.07
	Mg stearate (external)	3.00	0.54
Total		560.0	100.00
Mean Hardness [N]			220N (190-250)
Friability 10St. /6.5g 500 U [%]			0.1%
Disintegration time for Valsartan layer [minutes]			3 min – 6 min
Disintegration time for Aliskiren layer [minutes]			15 min – 19 min

Dissolution profile of Aliskiren at pH 4.5
after 10 min

31

Dissolution profile of Aliskiren at pH 4.5
after 20 min

65

HPC*: hydroxypropylcellulose with aqueous viscosity of 300-600 mPas at 10% w/w concentration and 80,000 average molecular weight

VARIANT 3. Melt extrudate: Aliskiren and HPC;

16 mm extruder, extrudate temperature 105-110 °C

27 mm extruder, extrudate temperature 105-110 °C

50 mm extruder, extrudate temperature 105-115 °C

Aliskiren/ Valsartan 300/320mg		Composition per unit [mg/unit]	Composition per unit [%]
Aliskiren layer	Aliskiren hemifumarate	331.50	29.60
	HPC*	24.00	2.14
	Cellulose MKGR	89.25	7.97
	Crospovidone	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	Indigotin Lake 12196	0.25	0.02
	Magnesium stearate	2.50	0.22
Valsartan layer	Valsartan	320.00	28.57
	Cellulose MK GR	216.00	19.29
	Crospovidone	60.00	5.36
	Aerosil 200	6.00	0.54
	Mg stearate (internal)	12.00	1.07
	Mg stearate (external)	6.00	0.54
Total		1120.00	100.00
Mean Hardness [N]			240 (210-280N)
Friability 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2%
Disintegration time for Valsartan layer [minutes]			3-6 min
Disintegration time for Aliskiren layer [minutes]			17-22 min

Dissolution profile of Aliskiren at pH 4.5
after 10 min

27

Dissolution profile of Aliskiren at pH 4.5
after 20 min

59

HPC*: hydroxypropylcellulose with aqueous viscosity of 300-600 mPas at 10% w/w concentration and 80,000 average molecular weight

Example 2. Melt Extrudate: Aliskiren hemifumarate and PVP K30

Variant 1: 16 mm extruder, extrudate temperature 110-120 °C

VARIANT 1		mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)		
Aliskiren hemifumarate		331.5
PVP K30*		14.7
Melt Extrusion Processing Temp. = 110°C-Low Shear-16 mm extruder		
External phase		
Polyvinylpyrrolidone XL		96.4
Microcrystalline cellulose Grn		223.8
Aerosil 200		3.6
Magnesium stearate		10.0
Total Core tablet weight		680 mg
Mean Hardness [N]		213-228
Friability [500 drops]		0.07%
Disintegration time of core tablets		15 min
Disintegration time of coated tablets		17 min
Dissolution profile of core tablets (% of drug release, n=3 tablets)		
15 min	30 min	60 min
77.53	102.24	103.27
Dissolution profile of coated tablets (% of drug release, n=3 tablets)		
15 min	30 min	60 min
69.15	102.67	103.48

Dissolution profile parameters
Dissolution media: 0.01 N HCl
Volume of test media: 500 ml
Method: Basket method (100 rpm)

PVP K30*: polyvinylpyrrolidone with aqueous viscosity of 5.5-8.5 mPas at 10% w/w concentration and 44,000-54,000 average molecular weight

Variant 2: 16 mm extruder, extrudate temperature 110-120 °C

VARIANT 2		mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)		
Aliskiren hemifumarate		331.5
PVP K30*		24
Melt Extrusion Processing Temp. = 110°C-Low Shear-16 mm extruder		
External phase		
Polyvinylpyrrolidone XL		96.4
Microcrystalline cellulose Grn		214.5
Aerosil 200		3.6
Magnesium stearate		10.0
Total Core tablet weight		680 mg
Mean Hardness [N]		198-215
Friability [500 drops]		0.2%
Disintegration time of core tablets		16 min
Disintegration time of coated tablets		18-19 min
Dissolution profile of core tablets (% of drug release, n=3 tablets)		
15 min	30 min	60 min
81.25	101.77	101.40
Dissolution profile of coated tablets (% of drug release, n=3 tablets)		
15 min	30 min	60 min
67.05	100.54	101.51

Dissolution profile parameters
Dissolution media: 0.01 N HCl
Volume of test media: 500 ml
Method: Basket method (100 rpm)

PVP K30*: polyvinylpyrrolidone with aqueous viscosity of 5.5-6.5 mPas at 10% w/w concentration and 44,000-54,000 average molecular weight

Variant 3: 16 mm extruder, extrudate temperature 110-120 °C

VARIANT 3		mg/unit
<i>Internal phase (Melt Extrudate)</i>		
Aliskiren hemifumarate		331.5
PVP K30*		30.79
<i>Melt Extrusion Processing Temp. = 110°C-Low Shear-16 mm extruder</i>		
<i>External phase</i>		
Polyvinylpyrrolidone XL		96.4
Microcrystalline cellulose Grn		207.71
Aerosil 200		3.6
Magnesium stearate		10.0
Total Core tablet weight		680 mg
Mean Hardness [N]		205-215
Friability [500 drops]		0%
Disintegration time of core tablets		16-17 min
Disintegration time of coated tablets		19 min
<i>Dissolution profile of core tablets (% of drug release, n=3 tablets)</i>		
15 min	30 min	60 min
79.43	100.56	101.43

Dissolution profile parameters
Dissolution media: 0.01 N HCl
Volume of test media: 500 ml
Method: Basket method (100 rpm)

PVP K30*: polyvinylpyrrolidone with aqueous viscosity of 5.5-8.5 mPas at 10% w/w concentration and 44,000-54,000 average molecular weight

Example 3. Melt Extrudate: Aliskiren hemifumarate and HPMC 3cps

16 mm extruder, extrudate temperature 110-120 °C

	mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)	
Aliskiren hemifumarate	331.5
HPMC 3 cps	24
Melt Extrusion Processing Temp. = 110°C-Low Shear-16 mm extruder	
External phase	
Polyvinylpyrrolidone XL	96.4
Microcrystalline cellulose Grn	214.5
Aerosil 200	3.6
Magnesium stearate	10.0
Total Core tablet weight	680 mg
Mean Hardness [N]	208-229
Friability [500 drops]	0%
Disintegration time of core tablet	15 min

Example 4. Melt Extrudate: Aliskiren hemifumarate, PVP K-30 and PVP XL

16 mm extruder, extrudate temperature 105-115 °C

	mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)	
Aliskiren hemifumarate	331.5
PVP K-30*	15.4
Polyvinylpyrrolidone XL	15.4
Melt Extrusion Processing Temp. = 110°C-Low Shear-16 mm extruder	
External phase	
Polyvinylpyrrolidone XL	81.0
Microcrystalline cellulose Grn	223.1
Aerosil 200	3.6
Magnesium stearate	10.0
Total Core tablet weight	680 mg
Mean Hardness [N]	196-216
Friability [500 drops]	0%
Disintegration time of core tablet	20 min

PVP K30*: polyvinylpyrrolidone with aqueous viscosity of 5.5-8.5 mPas at 10% w/w concentration and 44,000-54,000 average molecular weight

Example 5. Melt Extrudate: Aliskiren hemifumarate

Variant 1: 16 mm extruder, extrudate temperature 95-100 °C

VARIANT 1	mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)	
Aliskiren hemifumarate	331.5
Melt Extrusion Processing Temp. = 95°C; High shear-16 mm extruder	
External phase	
PVP K-30* / HPMC 3 cps	24
Polyvinylpyrrolidone XL	96.4
Microcrystalline cellulose Grn	214.5
Aerosil 200	3.6
Magnesium stearate	10.0
Total Core tablet weight	680 mg

PVP K30*: polyvinylpyrrolidone with aqueous viscosity of 5.5-8.5 mPas at 10% w/w concentration and 44,000-54,000 average molecular weight

Variant 2: 16 mm extruder, extrudate temperature 95-100 °C

VARIANT 2	mg/unit
Internal phase (Melt Extrudate)	
Aliskiren hemifumarate	331.5
Melt Extrusion Processing Temp. = 70C; High shear-16 mm extruder	
External phase	
Polyvinylpyrrolidone XL	82.36
Microcrystalline cellulose Grn	154.628
Aerosil 200	3.016
Mag stearate	8.468
Total Core tablet weight	580 mg
Mean Hardness [N]	170-200
Friability [500 drops]	0.2%
Disintegration time of core tablet	16 min

Example 6. Melt extrudate: Aliskiren and HPC

16 mm extruder, extrudate temperature 95-100 °C

		Composition unit [mg/unit]	per unit [%]
Aliskiren	Aliskiren hemifumarate	331.5	48.75
	HPC*	24.0	3.53
	Cellulose MKGR	214.5	31.54
	Crospovidone	96.4	14.18
	Aerosil 200	3.6	0.53
	Magnesium stearate	10.0	1.47
Total		680.0 mg	100.00
Mean Hardness [N]		220N (170-250)	
Friability 10St. /6.5g 500 U [%]		0.1%	
Disintegration time for Aliskiren [minutes]		15 min – 20 min	

HPC*: hydroxypropylcellulose with aqueous viscosity of 300-600 mPas at 10% w/w concentration and 80,000 average molecular weight

DISSOLUTION TESTING

The dissolution property of the formulations in accordance with the present invention were confirmed by the use of a paddle method at pH 4.5 or 1, as follows.

The paddle method assembly consists of the following: a covered vessel made of glass or other inert, transparent material; a motor, and a paddle formed from a blade and shaft as the stirring element. The vessel is partially immersed in a suitable water bath of any convenient size or placed in a heating jacket. The water bath or heating jacket permits holding the temperature inside the vessels at 37 ± 0.5° during the test and keeping the bath fluid in constant, smooth motion. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smoothly rotating stirring element. Apparatus that permits observation of the specimen and stirring element during the test is has the following dimensions and capacities: the height is 160 mm to 210 mm and its inside diameter is 98 mm to 106 mm. Its sides are flanged at the top. A fitted cover may be used to retard evaporation.

The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly without significant wobble. The vertical center line of the blade passes through the axis of the shaft so that the bottom of the blade is flush with the bottom of the shaft. The distance of 25 ± 2 mm between the blade and the inside bottom of the vessel is maintained during the test. The metallic or suitably inert, rigid blade and shaft comprise a single entity. A suitable two-part detachable design may be used provided the assembly remains firmly engaged during the test. The paddle blade and shaft may be coated with a suitable inert coating. The dosage unit is allowed to sink to the bottom of the vessel before rotation of the blade is started. A small, loose piece of non-reactive material such as not more than a few turns of wire helix may be attached to dosage units that would otherwise float. Other validated sinker devices may be used.

For basket method at pH 6.8:

The assembly consists of the following: a covered vessel made of glass or other inert, transparent material; a motor, a metallic drive shaft; and a cylindrical basket. The vessel is partially immersed in a suitable water bath of any convenient size or placed in a heating jacket. The water bath or heating jacket permits holding the temperature inside the vessels at $37 \pm 0.5^\circ$ during the test and keeping the bath fluid in constant, smooth motion. No part of the assembly, including the environment in which the assembly is placed, contributes significant motion, agitation, or vibration beyond that due to the smoothly rotating stirring element. Apparatus that permits observation of the specimen and stirring element during the test is has the following dimensions and capacities: the height is 160 mm to 210 mm and its inside diameter is 98 mm to 106 mm. Its sides are flanged at the top. A fitted cover may be used to retard evaporation.

The shaft is positioned so that its axis is not more than 2 mm at any point from the vertical axis of the vessel and rotates smoothly without significant wobble. A speed regulating device is used that allows the shaft rotation speed to be selected and maintained at 100 rpm. Shaft and basket components of the stirring element are of stainless steel type 316 or equivalent. The dosage unit is placed in a dry basket at the beginning of each test. The distance between the inside of the bottom of the vessel and the basket is maintained at 25 ± 2 mm during the test.

The Dissolution Medium* (1L unless otherwise indicated) is placed in the vessel of the apparatus. The Dissolution Medium is equilibrated to $37 \pm 0.5^\circ$, and the thermometer is removed. 1 dosage form (e.g. tablet or capsule) is placed on the apparatus, taking care to

exclude air bubbles from the surface of the dosage-form unit, and immediately the apparatus is operated at a rate of 75 ± 3 rpm or 100 ± 3 rpm depending on the pH. Within the time interval specified (e.g. 10, 20, 30, 45, 60, 90 and 120 min.), or at each of the times stated, a specimen (≥ 1 ml) is withdrawn from a zone midway between the surface of the Dissolution Medium and the top of the rotating blade, not less than 1 cm from the vessel wall. [NOTE- the aliquots withdrawn for analysis are replaced with equal volumes of fresh Dissolution Mediums at 37° or, where it can be shown that replacement of the medium is not necessary, the volume change is corrected in the calculation. The vessel is kept covered for the duration of the test, and the temperature of the mixture under test at suitable times is verified.] The specimen is filtered through a suitable filter, e.g. a $0.45 \mu\text{m}$ PVDF filter (Millipore) and the first mls (2 to 3 ml) of the filtrate are discarded. The analysis is performed by HPLC or UV detection. The test is repeated at least 6 times with additional dosage form units.

* Dissolution medium for pH 4.5: 1L of a buffered aqueous solution, adjusted to $\text{pH } 4.5 \pm 0.05$ (0.1 M Phosphate buffer solution obtained by dissolving 13.61 g of potassium hydrogen phosphate in 750 ml of deionized water and diluted to 1L with deionized water)

Dissolution medium for pH 1: 500 ml,, unless otherwise indicated, of 0.01M hydrogen chloride.

Dissolution medium for pH 6.8: 1L of a buffered aqueous solution, adjusted to $\text{pH } 6.8 \pm 0.05$ (0.05 M phosphate buffer solution obtained by dissolving 6.8 g of potassium hydrogen phosphate and 0.9 g sodium hydroxide in 1L deionized water).

What is claimed is:

1. A solid oral dosage form comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, alone or in combination with another active agent, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable by melt granulation with optionally one or more granulation excipient.
2. A solid oral dosage according to claim 1, wherein aliskiren is present in an amount of 20% or more by weight based on the total weight of the oral dosage form.
3. A solid oral dosage form according to claim 1, wherein aliskiren is present in an amount ranging of from 20 to 80%, such as of from 30 to 70%, such as of from 40 to 60%, in particular of from 40 to 55%, such as of from 44 to 52%, by weight based on the total weight of the oral dosage form.
4. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 to 300 mg of the free base per unit dosage form.
5. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein Aliskiren is in the form of a hemi-fumarate thereof, and is present in an amount of about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.
6. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein aliskiren is obtainable by melt granulation with one or more polymers.
7. A solid oral dosage form according to claim 6, wherein the polymer is a polymer of of N-vinyl pyrrolidone or of cellulose.
8. A solid oral dosage form according to claim 7, wherein the polymer is selected from hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone.
9. A solid oral dosage form according to claim 6, wherein the polymer is hydroxypropylcellulose.
10. A solid oral dosage form according to any one of claims 6 to 9, wherein the ratio of aliskiren to polymer is of from 80:20 to 98:2, preferably of from 85:15 to 96:4.

11. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein aliskiren is present in an amount ranging of from 60 to 100%, such as of from 75 to 100%, such as of from 80 to 100%, for example of from 85% to 100%, by weight based on the total weight of the granulate obtainable by melt granulation.
12. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a filler, preferably in an amount of 12 to 45 % by weight of the dosage form.
13. A solid oral dosage form according to claim 12, wherein the filler is microcrystalline cellulose.
14. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a disintegrant, preferably in an amount of 5 to 30 % by weight of the dosage form.
15. A solid oral dosage form according to claim 14, wherein the disintegrant is crospovidone.
16. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a lubricant, preferably in an amount of 0.5 to 4 % by weight of the dosage form.
17. A solid oral dosage form according to claim 16, wherein the lubricant is magnesium stearate.
18. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises a glidant, preferably in an amount of 0.1 to 1.0 % by weight of the dosage form.
19. A solid oral dosage form according to claim 18, wherein the glidant is aerosil 200.
20. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
21. A solid oral dosage form according to claim 20, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is physically separated from valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

- 46 -

22. A solid oral dosage form according to claims 20 or 21, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a layer comprising valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

23. A solid oral dosage form according to any one of claims 20 to 22, wherein valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable in the form of a granulate by roller compaction.

24. A solid oral dosage form according to any one of claims 20 to 23, wherein valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 to 350 mg of the free acid per unit dosage form.

25. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

26. A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure which method comprises administering a therapeutically effective amount of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 11 to a patient in need thereof.

27. Use of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 25 for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

28. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of melt extruding Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof and optionally one or more granulation excipients; optionally mixing with pharmaceutically acceptable additives; and optionally compressing the final blend into a tablet.

29. A process according to claim 28 further comprising the step of adding the granulate of a further active ingredient, for example valsartan, before compression into a tablet.

30. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of:

- (a') melt extruding Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients, to form an Aliskiren granulate;
- (b') granulating a further active ingredient, for example valsartan;
- (c') sieving the respective granulates;
- (d') optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and
- (e') compressing both granulates together to form a bilayer.

31. A process according to anyone of claims 28 to 30 comprising the steps of;

- (a) blending Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients to give a preblended material;
- (b) sieving the preblended material to give a screened material;
- (c) blending the sieved material to give a blended material;
- (d) melt extruding the blended material to give an extrudate;
- (c) cooling the extrudate;
- (d) milling the cooled extrudate;
- (e) optionally blending the milled extrudate with one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a final blended material;
- (f) optionally compressing the final blend to form a tablet; and
- (g) optionally applying a film coat in order to obtain a film coated tablet.

32. A process according to claims 31, wherein the temperature of the extrudate (step d) is of 95 °C or higher, for example 100 °C or higher, such as 110 °C or higher, for example of from 95 °C to 130 °C, in particular of from 100 °C to 120 °C, such as of from 105 °C to 115 °C.

33. A process according to any of claims 30 to 32, wherein the entire process is a continuous process.

SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (TCP)

(19) Organización Mundial de la Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación Internacional
01 de Abril de 2010 (01.04.2010)

(10) Número de Publicación Internacional
PCT WO 2010/036686 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:
A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/165 (2006.01)

(74) Agente : MATOVCIK, Lisa; Novartis,
Departamento de Patentes, One Health Plaza, Bldg.
101, East Hanover, Nueva Jersey 07936 (US).

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2009/057993

(22) Fecha de Presentación Internacional:
23 de Septiembre de 2009 (23.09.2009)

(25) Idioma de Presentación: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad
61/099,595 24-Septiembre-2008 (24.09.2008) US
61/161,799 20-Marzo-2009 (20.03.2009) US

(71) Solicitante (para todos los Estados (Países)
designados excepto US): NOVARTIS AG [CH/CH];
Lichtstrasse 35, CH-4056 Basilea (CH).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para US solamente):
GHOSH, Indrajit [IN/US]; 130 New Road, K-19,
Parcippany, Nueva Jersey 07054 (US). KOWALSKI,
James [US/US]; 38 Summit Road, Belle Mead, Nueva
Jersey 08502 (US). SNYDER, Jennifer [US/US]; 16
Brook Drive North, Morris Plains, Nueva Jersey
07950 (US). TONG, Wei-Qin [US/US]; 1 Wellington
Drive, Eastling Ridge, Nueva Jersey 07920 (US).
VIPAGUNTA, Sudha [IN/US]; 194 Patriots Road,
Morris Plains, Nueva Jersey 07950 (US).

(81) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección
nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AO,
AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BP, BW, BY,
BE, CA, CH, CL, CN, CO, CP, CU, CZ, DE,
DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GE, GD,
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS,
JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC,
LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG,
MK, ML, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI,
NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU,
SC, SD, SE, SG, SI, SL, SM, ST, SV, SY, TJ,
TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC,
VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados (Países) Designados (a menos que se indique
de otra manera, para cada tipo de protección regional
disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
Eurasíaticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ,
TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GE, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU,
LV, MC, ML, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK,
SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MP, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(2))

(54) Título : FORMULACIÓN GALÉNICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y PROCESO PARA SU
PREPARACIÓN MEDIANTE GRANULACIÓN DE EXTRUSIÓN FUNDIDA

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a formulaciones galénicas, en donde el ingrediente activo de alicquireno, de preferencia una sal de hemi-fumarato del mismo, solo o en combinación con otro ingrediente activo, se granula por fusión, y está presente en una cantidad de más del 20 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral, así como a un proceso para la preparación de esta forma de dosificación oral sólida.

WO 2010/036686 A1

FORMULACIÓN GALÉNICA QUE COMPRENDE ALISQUIRENO Y
PROCESO PARA SU PREPARACIÓN MEDIANTE GRANULACIÓN
DE EXTRUSIÓN FUNDIDA

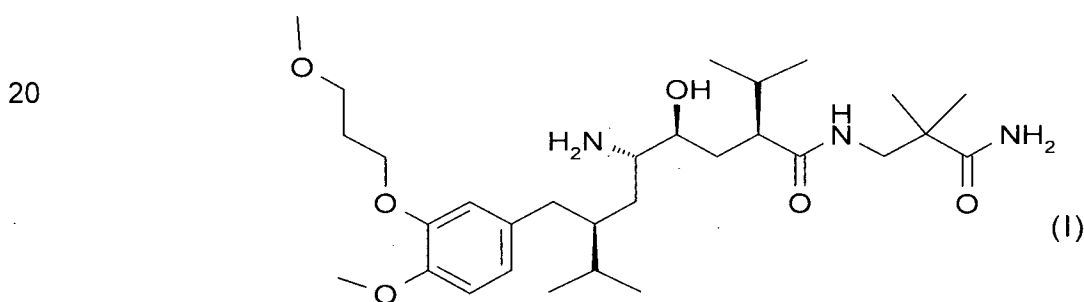
5 La presente invención se refiere a formas de dosificación oral
que comprenden un inhibidor de renina activo, alisquireno, o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, como el ingrediente activo,
en un medio de vehículo adecuado. En particular, la presente
invención proporciona formulaciones galénicas que comprenden
10 alisquireno, de preferencia una sal de hemi-fumarato del mismo, solo
o en combinación con otro ingrediente activo. La presente invención
también se refiere a los procesos para su preparación y a su uso
como medicamentos.

 En lo siguiente, se debe entender que el término "alisquireno",
15 si no se define de una manera específica, es tanto la base libre
como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente
aceptable del mismo, más preferiblemente un hemi-fumarato del
mismo.

 La renina liberada desde los riñones disocia el
20 angiotensinógeno en la circulación para formar el decapeptido
angiotensina I. A su vez, éste es disociado por la enzima
convertidora de angiotensina en los pulmones, en los riñones, y en
otros órganos, para formar el octapéptido angiotensina II. El
octapéptido aumenta la presión sanguínea tanto directamente
25 mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la

liberación desde las glándulas adrenales, de la hormona de retención del ión de sodio aldosterona, acompañado por un aumento en el volumen del fluido extracelular. Los inhibidores de la actividad enzimática de la renina provocan aproximadamente una reducción en la formación de la angiotensina I. Como resultado, se produce una cantidad más pequeña de angiotensina II. La concentración reducida de esta hormona peptídica activa es la causa directa, por ejemplo, del efecto anti-hipertensivo de los inhibidores de renina. De conformidad con lo anterior, los inhibidores de renina, o las sales de los mismos, se pueden emplear, por ejemplo, como anti-hipertensivos, o para el tratamiento de insuficiencia cardíaca congestiva.

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



25 y se define químicamente como 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-

amino-2,2-dimetil-3-oxo-propil)-2,7-di-(1-metil-etil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)-fenil]-octanamida. Como se describe anteriormente, se prefiere más la sal de hemi-fumarato del mismo, la cual se da a conocer específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A como el Ejemplo 83.

La administración oral de estos agentes farmacéuticos mediante la vía oral, se prefiere a la administración parenteral, debido a que permite la auto-administración, mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o personal paramédico.

Sin embargo, el alisquireno es una sustancia de fármaco difícil de formular debido a sus propiedades físico-químicas y no es trivial hacer formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y segura. En adición, en el caso particular de dosis altas de alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (de hasta 300 miligramos de la base libre por tableta) hace necesaria una alta carga de fármaco con el objeto de alcanzar un tamaño razonable de la tableta. De conformidad con lo anterior, existe una necesidad de desarrollar formulaciones galénicas adecuadas y robustas que superen estos problemas.

Se han descrito y desarrollado ejemplos de formulaciones de alisquireno granulado húmedas que emplean una alta carga de fármaco de más del 40 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral. Esta forma de dosificación oral sólida de alisquireno se describe, por ejemplo, en la Publicación

Internacional Número WO2005/089729. Sin embargo, los métodos de granulación húmeda no son atractivos desde un punto de vista económico, debido a que requieren del uso de solventes de granulación y de pasos de secado adicionales.

5 Una alternativa a la preparación de formulaciones de alisquireno mediante técnicas de granulación húmeda se ha publicado recientemente en la Publicación Internacional Número WO2008/116601. Este método alternativo para la preparación de formulaciones de alisquireno se basa en un proceso de granulación
10 de fusión caliente. De acuerdo con la Publicación Internacional Número WO2008/116601, la granulación de fusión caliente es un proceso de granulación en donde el ingrediente activo y los excipientes opcionales se granulan con un aglutinante que está en un estado fundido. De acuerdo con el proceso de la Publicación
15 Internacional Número WO2008/116601, la granulación de alisquireno, o de la sal farmacéutica del mismo, solo o mezclado con cuando menos un excipiente, tiene lugar con un aglutinante que tiene un punto de fusión más bajo que aquél del alisquireno, o de la sal del mismo. Como se describe en la página 7, tercer párrafo de la
20 memoria descriptiva, el punto de fusión de este aglutinante es cuando menos 10°C más bajo que el punto de fusión del alisquireno, o de la sal del mismo, y la temperatura empleada en el proceso de granulación puede estar en el intervalo entre 40°C y 90°C (página 5, segundo párrafo). La invención se ilustra mediante el uso de los
25 aglutinantes de Poloxámero 188 y 407, que tienen un punto de

fusión de 52°C a 57°C, el aglutinante de PEG 4000, que tiene un punto de fusión de 50°C a 58°C, el aglutinante de Gelucire 50/13, que tiene un punto de fusión de 40°C a 48°C, y el aglutinante de Gelucire 44/14, que tiene un punto de fusión de 44°C. Estos
5 aglutinantes se calientan a una temperatura 3°C arriba de su punto de fusión (Tabla 1, paso 2, página 18 de la memoria descriptiva), de 5°C arriba de su punto de fusión (Tabla 3, paso 2, página 20 de la memoria descriptiva), o hasta 70°C (Ejemplo 17, página 21 de la memoria descriptiva). En vista de lo anterior, el proceso de
10 granulación de fusión caliente que se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO2008/116601 no funde el ingrediente activo de alisquireno, o la sal del mismo, y en su lugar, dispersa el alisquireno, o la sal del mismo (en estado sólido) en el aglutinante fundido.

15 De acuerdo con la Publicación Internacional Número WO2008/116601, el alisquireno cambia hasta un estado amorfo cuando hace contacto con agua, lo cual da como resultado una estabilidad reducida del producto. De una manera sorprendente, de acuerdo con la presente invención, se encuentra que se pueden
20 preparar formulaciones galénicas robustas de alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, mediante la utilización de un proceso de granulación de extrusión de fusión. Como se describe más adelante en la presente, la granulación de extrusión de fusión del alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se refiere a un proceso de granulación en donde la
25

temperatura del extrudado es cuando menos la temperatura de fusión del alisquireno, o de la sal del mismo, y por lo tanto, se funde el alisquireno, o la sal del mismo. La extrusión de fusión de alisquireno, o de la sal del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, de acuerdo con la presente invención, da como resultado la conversión del alisquireno, o de la sal del mismo, hasta su forma amorfa, y de una manera sorprendente, da como resultado una mejora de las características de la tableta. De conformidad con lo anterior, se encuentra que las formulaciones de acuerdo con la presente invención muestran menos variabilidad en las propiedades de los gránulos, tales como densidad o tamaño de partículas, y/o en las propiedades de la tableta, tales como fragilidad, dureza, tiempo de desintegración o tiempo de disolución, comparándose con las propiedades de los gránulos y/o las propiedades de las tabletas de las formulaciones que involucran, por ejemplo, un proceso de granulación mediante compactación con rodillo. En particular, con respecto a la estabilidad física, las formulaciones de la presente invención no muestran tendencia a la recristalización o a la degradación después de un período de prueba de cuando menos seis meses, cuando se almacenan a o debajo de 40°C/75% RH (humedad relativa), y de doce meses cuando se almacenan a 25°C/60% RH.

De acuerdo con la presente invención, también se encuentra que la carga de fármaco que se puede alcanzar cuando se granula el alisquireno mediante un método de granulación de extrusión de

fusión es más alta que aquélla que se puede alcanzar mediante un método de granulación húmeda o de compactación con rodillo, o mediante una granulación de fusión caliente. En particular, en vista de los ejemplos descritos en la Publicación Internacional Número WO2008/116601, el granulado que se puede obtener mediante la granulación de fusión caliente puede contener del 50 por ciento al 73 por ciento de hemi-fumarato de alisquireno, y una tableta de núcleo de alisquireno puede contener del 32 por ciento al 45 por ciento de alisquireno en la forma de la base libre. Como se ilustra en los ejemplos descritos en la presente, el granulado que se puede obtener mediante granulación de fusión puede contener del 88 por ciento al 100 por ciento de hemi-fumarato de alisquireno, y si se utiliza la base libre, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo. Nuestro proceso de granulación de extrusión de fusión, por lo tanto, proporciona una carga considerablemente más alta de alisquireno en el granulado que aquélla que se puede obtener mediante la granulación de fusión caliente de acuerdo con la Publicación Internacional Número WO2008/116601. Como una consecuencia de este aumento en la carga de alisquireno en el granulado, la carga de alisquireno en la tableta también es más alta que la que se puede obtener mediante la granulación de fusión caliente. Como se ilustra en los ejemplos adjuntos a la presente, una tableta de núcleo de alisquireno preparada mediante la granulación de extrusión de fusión puede contener, por ejemplo, del 44 por ciento al 51 por ciento de alisquireno en la forma de la base libre, y

si se utilizan sales, tales como la sal de hemi-fumarato del mismo, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo. Esta carga, por consiguiente, es más alta que aquélla de los ejemplos de la Publicación Internacional Número WO2008/116601. De
5 conformidad con lo anterior, la granulación de extrusión de fusión proporciona, como un beneficio adicional, medios para reducir el tamaño de la tableta, lo cual puede ayudar a mejorar el cumplimiento del paciente. En adición, el proceso de granulación de fusión es económicamente conveniente, debido a que elimina el uso de
10 solventes de granulación, y proporciona un medio para la elaboración continua.

La presente invención proporciona formulaciones galénicas en donde el ingrediente activo de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia una sal de
15 hemi-fumarato del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, solo o en combinación con uno o más excipientes de granulación.

En una modalidad, la presente invención se refiere a formulaciones galénicas que comprenden, como el único ingrediente
20 activo, alisquireno, o una sal farmacéutica del mismo, de preferencia una sal de hemi-fumarato del mismo, que se puede obtener mediante granulación de fusión, solo o en combinación con uno o más excipientes de granulación.

En otra modalidad, las formulaciones galénicas de acuerdo con
25 la presente invención comprenden un inhibidor de renina oralmente

activo, alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (componente (a)), y un ingrediente activo adicional (componente (b)). En particular, la presente invención se refiere a una combinación farmacéutica de dosis oral fija, la cual comprende:

5 a) una cantidad terapéuticamente efectiva de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

 b) una cantidad terapéuticamente efectiva de valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

 en donde el ingrediente activo de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia una sal de hemi-fumarato del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, solo o en combinación con uno o más excipientes de granulación.

 En una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el agente activo de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté presente en una cantidad en el intervalo de 75 miligramos a 600 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

 En una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el agente activo de alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté presente en una cantidad en el intervalo de 75 miligramos a 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

 En una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, se prefiere que el agente activo de alisquireno,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, esté presente en una cantidad en el intervalo de 150 miligramos a 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad adicionalmente preferida de la presente invención, la dosificación de alisquireno está en la forma de un hemi-fumarato del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, aproximadamente 332, o aproximadamente 663 miligramos por forma de dosificación unitaria, es decir, correspondiente a 75 miligramos, 150 miligramos, ó 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad, una formulación galénica de acuerdo con la presente invención comprende alisquireno como el único agente activo, en una cantidad del 20 por ciento o más, tal como del 40 por ciento o más, en particular del 50 por ciento o más, por ejemplo del 40 por ciento al 60 por ciento, o del 40 por ciento al 55 por ciento, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral. Estos porcentajes se refieren a la base libre, y si se utilizan sales, tales como la sal de hemi-fumarato del mismo, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad adicional, una formulación galénica de acuerdo con la presente invención comprende alisquireno como el único agente activo, en una cantidad en el intervalo del 20 al 80 por ciento, tal como del 30 al 70 por ciento, tal como del 40 al 60 por ciento, en particular del 40 al 55 por ciento, tal como del 44 al 52 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de

dosificación oral. Estos porcentajes se refieren a la base libre, y si se utiliza una sal, tal como la sal de hemi-fumarato del mismo, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

5 En una modalidad preferida, una formulación galénica de acuerdo con la presente invención comprende alisquireno en una cantidad en el intervalo del 60 al 100 por ciento, tal como del 75 al 100 por ciento, tal como del 80 al 100 por ciento, por ejemplo del 85 por ciento al 100 por ciento en peso, basándose en el peso total del extrudado. Estos porcentajes se refieren a la base libre, y si se
10 utiliza una sal, tal como la sal de hemi-fumarato del mismo, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

Los términos generales empleados anteriormente en la presente y más adelante en la presente, de preferencia tienen, dentro del contexto de esta divulgación, los siguientes significados,
15 a menos que se indique de otra manera:

Para el propósito de esta solicitud, los términos "extrusión de fusión" o "extrusión" o "granulación de extrusión de fusión" o "granulación de fusión", significan un proceso de extrusión en donde la temperatura del extrudado es cuando menos la temperatura de
20 fusión, el intervalo de fusión, la temperatura de reblandecimiento, o el intervalo de reblandecimiento del hemi-fumarato de alisquireno, o de otra sal de alisquireno, o de la base libre de alisquireno, o más alta, tal como de 95°C o más alta, por ejemplo de 100°C o más alta, tal como de 110°C o más alta, por ejemplo de 95°C a 140°C, en
25 particular de 100°C a 120°C, tal como de 105°C a 115°C. En el

proceso de extrusión, esta temperatura de extrusión de fusión resulta del calentamiento del tornillo de la extrusora, o del calentamiento del tornillo de la extrusora y el desgarre producido por la resistencia entre el material dentro del tornillo amasador; y a esta

5 temperatura, se funde o se reblandece el hemi-fumarato de alisquireno, u otra sal de alisquireno, o la base libre de alisquireno, dando como resultado de esta manera la conversión del alisquireno, o de la sal del mismo, hasta su forma amorfa. En una modalidad, el proceso de extrusión tiene lugar en la presencia de un excipiente de

10 granulación, en particular un polímero, tal como HPC, o una mezcla de polímeros, que tengan una temperatura de transición de cristal, un intervalo de transición de cristal, una temperatura de fusión, o un intervalo de fusión, en particular una temperatura de transición de cristal o un intervalo de transición de cristal arriba del punto de

15 fusión, del intervalo de fusión, de la temperatura de reblandecimiento, o del intervalo de reblandecimiento del hemi-fumarato de alisquireno; o de otra sal de alisquireno, en particular arriba del punto de fusión, del intervalo de fusión, del punto de reblandecimiento, o del intervalo de reblandecimiento del hemi-

20 fumarato de alisquireno, o de otra sal de alisquireno, o de la base libre de alisquireno.

Para el propósito de esta solicitud, los términos "extruido por fusión" o "extruido" o "granulado por fusión", significan conducir el proceso como se define en el párrafo anterior.

25 Los términos "extrudado", "granulado extruido por fusión", o

"granulado que se puede obtener mediante granulación de fusión", se utilizan en la presente para significar que el producto se obtiene mediante el proceso de extrusión.

5 El término "temperatura del extrudado" se utiliza en la presente para significar la temperatura del material en la salida del dado, como se mide mediante un termocople portátil enchufado en una de las aberturas del dado.

10 Los términos "temperatura de extrusión de fusión" o "temperatura de extrusión" se utilizan en la presente para significar la temperatura a la cual se calientan las zonas de la extrusora.

El término "temperatura de procesamiento de extrusión de fusión" se utiliza en la presente para significar la temperatura más alta a la cual se calienta una zona de la extrusora.

15 Como se utiliza en la presente, el término "temperatura de transición de cristal" o "temperatura de reblandecimiento" significa la temperatura a la cual llega a reblandecerse un sólido amorfo o parcialmente amorfo cuando se calienta.

20 Como se utiliza en la presente, el término "temperatura de la habitación" o "temperatura ambiente" significa una temperatura de 15°C a 30°C, tal como de 20°C a 30°C, tal como de 20°C a 25°C.

25 Como se utiliza en la presente, el término "composición farmacéutica" significa una mezcla que contiene un compuesto terapéutico que se va a administrar a un mamífero, por ejemplo a un ser humano, con el objeto de prevenir, tratar, o controlar una enfermedad o condición particular que afecte al mamífero.

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

10 Como se utiliza en la presente, el término "compuesto terapéutico" significa cualquier compuesto, sustancia, fármaco, medicamento, o ingrediente activo que tiene un efecto terapéutico o farmacológico, y que es adecuado para administrarse a un mamífero, por ejemplo a un ser humano, en una composición que es
15 particularmente adecuada para administración oral. "Compuesto terapéutico", "fármaco", "sustancia activa", "ingrediente activo", "agente activo", como se utilizan en la presente, se refieren al alisquireno, a menos que se especifique otra cosa.

Los términos "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente
20 efectiva", se refieren a la cantidad del ingrediente o agente activo que detiene o reduce el progreso de la condición que se esté tratando, o que cura de otra manera completa o parcialmente, o que actúa paliativamente sobre, la condición.

En lo anterior y en lo siguiente, el término "alisquireno", si no
25 se define de una manera específica, se debe entender como la base

libre y como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como una sal de hemifumarato del mismo.

5 El término "desintegración", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso en donde la combinación farmacéutica de dosis oral fija, típicamente por medio de un fluido, cae descomponiéndose en partículas separadas y se dispersa. La desintegración se logra cuando la forma de dosificación oral sólida está en un estado en el que cualquier residuo de la forma de dosificación oral sólida, con la
10 excepción de los fragmentos de recubrimiento insoluble o de la cubierta de la cápsula, si están presentes, restante sobre la malla del aparato de prueba, es una masa blanda que no tiene un núcleo palpablemente firme de acuerdo con USP<701>. El fluido para determinar la propiedad de desintegración es agua, tal como agua
15 del grifo o agua desionizada. El tiempo de desintegración se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <701> y EP 2.9.1 y JP.

20 Como se utiliza en la presente, el término "excipiente de granulación" se refiere a cualquier material o sustancia farmacéuticamente aceptable que se pueda extruir por fusión o granular por fusión con un compuesto terapéutico, como se describe adicionalmente más adelante. El excipiente de granulación, por ejemplo, puede ser un polímero o un material no polimérico. En una
25 modalidad, el excipiente de granulación es un polímero.

Como se utiliza en la presente, el término "polímero" se refiere a un polímero o a una mezcla de polímeros que tiene una temperatura de transición de cristal, temperatura de reblandecimiento, o temperatura de fusión por sí mismo, o en combinación, tanto arriba como debajo del punto de fusión (o intervalo de fusión) del compuesto terapéutico. La temperatura de transición de cristal (Tg) es la temperatura a la cual cambian las características del polímero desde aquéllas de altamente viscoso hasta aquéllas de una masa relativamente menos viscosa. Los tipos de polímeros incluyen, pero no se limitan a, polímeros solubles en agua, hinchables por agua, insolubles en agua, y combinaciones de los anteriores.

Los ejemplos de los polímeros incluyen, pero no se limitan a:

- 15 - homopolímeros y copolímeros de N-vinil-lactamas, por ejemplo homopolímeros y copolímeros de N-vinil-pirrolidona (por ejemplo, polivinil-pirrolidona), copolímeros de N-vinil-pirrolidona y acetato de vinilo o propionato de vinilo;
- 20 - ésteres de celulosa y éteres de celulosa (por ejemplo, metil-celulosa y etil-celulosa), hidroxí-alquil-celulosas (por ejemplo, hidroxí-propil-celulosa), hidroxí-alquil-alquil-celulosas (por ejemplo, hidroxí-propil-metil-celulosa), ftalatos de celulosa (por ejemplo, ftalato de acetato de celulosa y ftalato de hidroxí-propil-metil-celulosa), y succinatos de celulosa (por ejemplo, succinato de
- 25 hidroxí-propil-metil-celulosa o succinato de acetato de hidroxí-propil-

metil-celulosa);

5 - poli-óxidos de alquileo de alto peso molecular, tales como poli-óxido de etileno y poli-óxido de propileno, y copolímeros de óxido de etileno y óxido de propileno (por ejemplo, poli-(óxido de propileno) flanqueado por cadenas de poli-(óxido de etileno), también conocido por el nombre comercial Pluronics);

10 - poli-acrilatos y poli-metacrilatos (por ejemplo, copolímeros de ácido metacrílico/acrilato de etilo, copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de butilo/metacrilato de 2-dimetil-amino-etilo, poli-(hidroxi-alquil-acrilatos), poli-(hidroxi-alquil-metacrilatos));

 - poli-acrilamidas;

15 - polímeros de acetato de vinilo, tales como copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico, poli-acetato de vinilo parcialmente hidrolizado;

 - poli-alcohol vinílico; y

 - oligo- y poli-sacáridos, tales como carragenanos, galactomananos, y goma de xantano, o mezclas de uno o más de los mismos.

20 En una modalidad, el polímero se selecciona a partir del grupo que consiste en poli-óxidos de alquileo, polivinil-pirrolidona, tal como PVPK 30, polímeros de celulosa, tales como hidroxi-propil-metil-celulosa (por ejemplo, HPMC 3cps), e hidroxi-propil-celulosa (por ejemplo, HPC-EXF), o mezclas de los mismos. De una manera
25 muy preferible, el polímero es hidroxi-propil-celulosa (por ejemplo,

HPC-EXF). Cuando está presente, la proporción el alisquireno al polímero es de preferencia de 80:20 a 98:2, tal como de 85:15 a 96:4, tal como de 86:14, 90:10, 92:8, 95:5, en particular de 92:8, basándose en la base libre, y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

Los excipientes de granulación no poliméricos incluyen, pero no se limitan a, ésteres, aceites hidrogenados, aceites, ceras naturales, ceras sintéticas, hidrocarburos, alcoholes grasos, ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos. En una modalidad, el excipiente de granulación no polimérico es un ácido graso, por ejemplo ácido esteárico.

Los ejemplos de los ésteres, tales como alcoholes grasos, ácidos grasos, monoglicéridos, diglicéridos, triglicéridos, y mezclas de los mismos.

Los ejemplos de los ésteres, tales como ésteres de glicerilo, incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo, por ejemplo, CAPMUL GMS de Abitec Corp. (Columbus, OH); palmito-estearato de glicerilo; mono-estearato de glicerol acetilado; mono-estearato de sorbitán, por ejemplo ARLACEL 60 de Uniqema (New Castle, DE); y palmitato de cetilo, por ejemplo CUTINA CP de Cognis Corp. (Düsseldorf, Alemania), estearato de magnesio, y estearato de calcio.

Los ejemplos de los aceites hidrogenados incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino hidrogenado; aceite de semilla de algodón hidrogenado; aceite de semilla de soya hidrogenado, y aceite de

palmera hidrogenado. Un ejemplo de aceite incluye el aceite de ajonjolí.

Los ejemplos de las ceras incluyen, pero no se limitan a, cera de carnauba, cera de abejas, y cera de esperma de ballena. Los
5 ejemplos de los hidrocarburos incluyen, pero no se limitan a, cera microcristalina y parafina. Los ejemplos de los alcoholes grasos, es decir, los alcoholes no volátiles de más alto peso molecular que tienen de 14 a 31 átomos de carbono, incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, por ejemplo CRODACOL C-70 de Croda Corp.
10 (Edison, NJ); alcohol estearílico, por ejemplo CRODACOL S-95 de Croda Corp.; alcohol laurílico; y alcohol miristílico. Los ejemplos de los ácidos grasos que pueden tener de 10 a 22 átomos de carbono incluyen, pero no se limitan a, ácido esteárico, por ejemplo HYSTRENE 5016 de Crompton Corp. (Middlebury, CT); ácido
15 decanoico; ácido palmítico; ácido láurico; y ácido mirístico.

El alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, se puede preparar de una manera conocida en sí misma, en especial como se describe en la Patente Europea Número EP 678503A, por ejemplo en el Ejemplo 83.

20 Una forma de dosificación oral sólida comprende una cápsula o más preferiblemente una tableta o una tableta recubierta de película.

La forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende aditivos o excipientes que son adecuados para la preparación de la dosificación oral sólida de
25 acuerdo con la presente invención. Se pueden utilizar los auxiliares

de la formación de tabletas, comúnmente utilizados en la formulación de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre la materia; véase en particular Fiedler's "Lexicon der Hilfstoffe", 4a. Edición, ECV Aulendorf 1996. Estos aditivos farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, rellenos o diluyentes, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, tensoactivos, formadores de película, suavizantes, pigmentos y similares. La cantidad de cada aditivo en una combinación de dosis farmacéutica oral fija, puede variar dentro de los intervalos convencionales en la materia.

Los rellenos incluyen, pero no se limitan a, celulosa microcristalina (por ejemplo, celulosa MK), manitol, sacarosa u otros azúcares o derivados de azúcar, calidades de fosfato ácido de calcio, calidades de almidón, de preferencia almidón de maíz, hidroxi-propil-celulosa inferiormente sustituida, hidroxi-etil-celulosa, hidroxi-propil-metil-celulosa, y combinaciones de las mismas, de preferencia, celulosa microcristalina, por ejemplo, los productos disponibles bajo las marcas registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL. Cuando está presente, se puede utilizar un relleno en una cantidad en el intervalo del 10 por ciento al 50 por ciento, de preferencia del 12 por ciento al 45 por ciento, más preferiblemente del 15 por ciento al 40 por ciento en peso de la forma de dosificación (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los aglutinantes adecuados incluyen, si limitación, polivinil-

pirrolidona (PVP), tal como, por ejemplo, PVP K 30 ó PVP90F, polietilenglicoles (PEG), por ejemplo PEG 4000, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, almidón previamente gelatinizado, y combinaciones de los mismos. Un aglutinante se puede emplear en una cantidad en el intervalo del 0.01 por ciento al 50 por ciento, de preferencia del 0.01 por ciento al 10 por ciento, más preferiblemente del 0.01 por ciento al 5 por ciento en peso de la forma de dosificación (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los lubricantes adecuados incluyen, sin limitación, estearato de magnesio, silicato de aluminio o de calcio, ácido esteárico, CUTINA (Aceite de Ricino Hidrogenado), PEG 4000-8000, talco, behenato de glicerilo, estearil-fumarato de sodio (PRUV), y combinaciones de los mismos, de preferencia estearato de magnesio. Cuando está presente, un lubricante se puede emplear en una cantidad en el intervalo del 0.1 por ciento al 10 por ciento, de preferencia del 0.5 por ciento al 10 por ciento, más preferiblemente del 1.1 por ciento al 3.3 por ciento en peso de la forma de dosificación (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los desintegrantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, carboximetilcelulosa de calcio (CMC-Ca), carboximetilcelulosa de sodio (CMC-Na), PVP reticulada (por ejemplo CROSPOVIDONE, POLYPLASDONE o KOLLIDON XL), ácido alginico, alginato de sodio, y goma guar, más preferiblemente PVP reticulada (PVP XL, CROSPOVIDONE), CMC reticulada (Ac-Di-Sol), almidón de carboximetilo de sodio (PIRIMOJEL y EXPLOTAB) o combinaciones de los

mismos. Los desintegrantes más preferidos son PVP reticulada, de preferencia PVPP XL y/o almidón de carboxi-metilo-Na. Cuando están presentes, los desintegrantes se pueden emplear en una cantidad en el intervalo del 5 por ciento al 30 por ciento, de preferencia del 10 por ciento al 25 por ciento en peso de la forma de dosificación (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Los derrapantes incluyen, pero no se limitan a, dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, Aerosil 200), trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente es dióxido de silicio coloidal. Cuando está presente y considerando que el almidón no es un derrapante, se puede emplear un derrapante en una cantidad en el intervalo del 0.05 por ciento al 5 por ciento, de preferencia del 0.1 por ciento al 1 por ciento en peso de la forma de dosificación (antes de cualquier recubrimiento de película opcional).

Las formas de dosificación oral sólida de la presente invención tienen una fragilidad baja debido a que no es mayor del 0.8 por ciento, de preferencia no es mayor del 0.6 por ciento. La fragilidad se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP.

Las formas de dosificación oral sólida de la presente invención también tienen una dureza adecuada (por ejemplo una dureza promedio en un intervalo de 180 N a 310 N, tal como de 180 N a 250 N, en particular de 200 N a 250 N). Esta dureza promedio se

determina antes de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre la forma de dosificación sólida. La dureza se puede medir de acuerdo con un proceso descrito en la Farmacopea Europea 4, 2.9.9 en la página 201. La prueba emplea un aparato que
5 consiste en dos quijadas opuestas, una de las cuales se mueve hacia la otra.

Las superficies planas de las quijadas son perpendiculares a la dirección del movimiento. Las superficies de aplastamiento de las quijadas son planas y más grandes que la zona de contacto con la
10 tableta. El aparato se calibra utilizando un sistema con una precisión de 1 Newton. La tableta se coloca entre las quijadas. Para cada medición, la tableta se orienta de la misma manera con respecto a la dirección de la fuerza aplicada. Las mediciones se llevan a cabo sobre 10 tabletas. Los resultados se expresan en términos de
15 valores medio, mínimo y máximo (en Newtons) de la fuerza necesaria para aplastar las tabletas.

A este respecto, una modalidad preferida de la invención se refiere a las formas de dosificación oral sólida que se recubren de película. Los recubrimientos de película adecuados son conocidos y
20 están comercialmente disponibles, o se pueden hacer de acuerdo con los métodos conocidos. Típicamente los materiales recubridores de película son polímeros hidrofílicos, tales como polietilenglicol, polivinil-pirrolidona, poli-alcohol vinílico, hidroxipropil-celulosa, hidroximetil-celulosa, e hidroxipropil-metil-celulosa, o similares,
25 de los cuales se prefiere hidroxipropil-metil-celulosa. Los

ingredientes de la composición recubierta de película pueden incluir plastificantes, por ejemplo, polietilenglicoles (por ejemplo polietilenglicol 6000), citrato de trietilo, ftalato de dietilo, propilen-glicol, glicerina en cantidades convencionales, así como opacificantes, tales como dióxido de titanio, y colorantes, por ejemplo, óxido de hierro, láminas de aluminio, etcétera. Normalmente, un material recubridor de película se aplica en una cantidad para proporcionar un recubrimiento de película que está en el intervalo del 1 por ciento al 6 por ciento en peso de la forma de dosificación oral sólida. De preferencia se utilizan mezclas secas, tales como mezclas de Sepifilm u Opadry preparadas por Colorcon Corp. Estos productos son pre-mezclas secas preparadas individualmente de polímeros formadores de película, opacificantes, colorantes y plastificantes, los cuales además se procesan hasta suspensiones de recubrimiento de películas acuosas.

El recubrimiento de película generalmente se puede aplicar para lograr un incremento del peso de la forma de dosificación oral sólida del 1 al 10 por ciento en peso, y de preferencia del 2 al 10 por ciento en peso.

El recubrimiento de película se puede aplicar mediante técnicas convencionales en una bandeja de recubrimiento adecuada, o en un aparato de lecho fluidizado, utilizando agua y/o solventes orgánicos convencionales (por ejemplo, alcohol metílico, alcohol etílico, alcohol isopropílico), cetonas (acetona), etcétera.

Una modalidad adicional de la presente invención es un

proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención. Esta forma de dosificación oral sólida se puede preparar mediante el método siguiente, que comprende los pasos de: (1) extruir por fusión el alisquireno, o una
5 sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para formar un granulado de alisquireno; (2) opcionalmente mezclar los granulados con aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales; (3) opcionalmente comprimir la mezcla final en una tableta; y (4) opcionalmente
10 recubrir con película la tableta obtenida.

De una manera más particular, el proceso de elaboración comprende los pasos de:

(a) mezclar el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para dar un material previamente mezclado;
15

(b) tamizar el material mezclado para dar un material cernido;

(c) mezclar el material tamizado para dar un material mezclado;

(d) extruir por fusión el material mezclado para dar un extrudado;
20

(e) enfriar el extrudado hasta la temperatura ambiente, por ejemplo, hasta una temperatura de 15°C a 25°C, tal como de 20°C a 25°C, tal como de 22°C o de 23°C, por ejemplo, utilizando una
25 unidad formadora de hojuelas enfriadora, por ejemplo, una

disponible en BBA Cooler;

(f) moler el extrudado enfriado;

(g) opcionalmente mezclar el extrudado molido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado final;

(h) opcionalmente comprimir la mezcla final para formar una tableta; y

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

En una modalidad, el paso (d) tiene lugar de acuerdo con un método que comprende los siguientes pasos, de preferencia utilizando una extrusora de 50 milímetros:

(d1) opcionalmente precalentar la extrusora, de preferencia con precalentamiento de la extrusora antes de alimentar el material, de preferencia a una temperatura de extrusión tal como: zonas 1 a 3 de 25°C a 30°C, tal como de 25°C; zona 4 de 50°C a 80°C, tal como de 50°C; zona 5 de 60°C a 80°C, tal como de 60°C; zona 6 de 70°C a 100°C, tal como de 70°C; zonas 7 a 8, de 80°C a 120°C, tal como de 80°C; y zonas 9 a 10 de 60°C a 120°C, tal como de 60°C.

(d2) ejecutar el proceso de extrusión, de preferencia a una temperatura de extrusión, tal como: zonas 1 a 3 de 25°C a 70°C, tal como de 25°C a 35°C, tal como de 30°C; zonas 4 a 6 de 45°C a 90°C, tal como de 45°C a 55°C, tal como de 50°C; zonas 7 a 8 de 45°C a 90°C, tal como de 45°C a 55°C, tal como de 50°C; y zonas 9 a 10 de 40°C a 120°C, tal como de 40°C a 50°C, tal como de 45°C.

En una modalidad, el paso (d) de preferencia tiene lugar utilizando una extrusora de 16 milímetros, de preferencia sin el precalentamiento de la extrusora, preferiblemente ejecutando el proceso de extrusión a una temperatura de extrusión tal como: zona 1 de 25°C a 55°C, tal como de 25°C a 30°C, tal como de 25°C; zona 2 de 25°C a 70°C, tal como de 25°C a 30°C, tal como de 25°C; zona 3 de 25°C a 90°C, tal como de 25°C a 30°C, tal como de 25°C, zona 4 de 30°C a 130°C, tal como de 30°C a 50°C, tal como de 40°C; y zona 5 de 50°C a 130°C, tal como de 50°C a 80°C, tal como de 70°C.

En otra modalidad, el paso (d) de preferencia tiene lugar utilizando una extrusora de 27 milímetros, de preferencia sin precalentamiento de la extrusora, preferiblemente ejecutando el proceso de extrusión a una temperatura de extrusión tal como: zonas 1 a 3 de 25°C a 50°C, tal como de 25°C a 35°C, tal como de 30°C; zona 4 de 25°C a 50°C, tal como de 25°C a 40°C, tal como de 35°C; zona 5 de 25°C a 50°C, tal como de 25°C a 40°C, tal como de 35°C; zona 6 de 40°C a 70°C, tal como de 40°C a 50°C, tal como de 45°C; y zonas 7 a 8 de 40°C a 70°C, tal como de 40°C a 50°C, tal como de 45°C.

En una modalidad adicional, el paso (d) de preferencia tiene lugar de acuerdo con un método que comprende los siguientes pasos, de preferencia utilizando una extrusora de 50 milímetros:

(d1) opcionalmente precalentar la extrusora, de preferencia

con precalentamiento de la extrusora antes de la alimentación del material, a una temperatura de extrusión, tal como: zonas 1 a 3, a 25°C; zona 4, a 50°C; zona 5, a 60°C; zona 6, a 70°C; zonas 7 a 8, a 80°C; y zonas 9 a 10, a 60°C;

- 5 (d2) ejecutar el proceso de extrusión, de preferencia a una temperatura de extrusión tal como: zonas 1 a 3, a 30°C; zonas 4 a 6, a 50°C; zonas 7 a 8, a 50°C; y zonas 9 a 10, a 45°C.

En una modalidad todavía adicional, el paso (d) de preferencia tiene lugar utilizando una extrusora de 16 milímetros, preferiblemente ejecutando el proceso de extrusión a una
10 temperatura de extrusión tal como: zona 1, a 25°C; zona 2, a 25°C, zona 3, a 25°C; y zona 4, a 40°C; y zona 5, a 70°C.

En una modalidad todavía adicional, el paso (d) de preferencia tiene lugar utilizando una extrusora de 27 milímetros, preferiblemente ejecutando el proceso de extrusión a una
15 temperatura de extrusión tal como: zonas 1 a 3, a 30°C; zona 4, a 35°C; zona 5, a 35°C; zona 6, a 45°C; y zonas 7 a 8, a 45°C.

En una modalidad preferida, la operación de extrusión de fusión utiliza una extrusora de 50 milímetros, de 27 milímetros, o de
20 16 milímetros, de preferencia en donde el material se alimente a una velocidad de 1 a 80 kilogramos/hora, de preferencia de 1 a 60 kilogramos/hora, tal como 1 kilogramo/hora, 9 kilogramos/hora, ó 50 kilogramos/hora.

En una modalidad preferida, en el paso (d), la temperatura del
25 extrudado es de 95°C o más alta, por ejemplo de 100°C o más alta,

tal como de 110°C o más alta, por ejemplo de 95°C a 140°C, en particular de 100°C a 120°C, tal como de 105°C a 115°C. Por consiguiente, de preferencia, en el paso (c), el extrudado se enfría desde esta temperatura preferida, a la cual se obtiene el extrudado en el paso (d), hasta la temperatura ambiente.

Una vez que se obtienen los extrudados, se pueden formular en formas orales, por ejemplo en formas de dosificación oral sólida, tales como tabletas, píldoras, grageas, caplets, cápsulas, o saquitos, mediante la adición de excipientes convencionales adicionales que comprendan una fase externa de la composición farmacéutica. La fase externa de la composición farmacéutica también puede comprender un compuesto terapéutico adicional. Estas formas de dosificación oral sólida, por ejemplo, son formas de dosificación oral unitaria. Los ejemplos de estos excipientes incluyen, pero no se limitan a, retardantes de liberación, plastificantes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, estabilizantes, rellenos, y diluyentes, en particular los excipientes descritos en los capítulos pertinentes de *The Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Cuarta Edición, Rowe y colaboradores, Editores, American Pharmaceuticals Association (2003); y en *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilkins (2005). Un experto ordinario en este campo puede seleccionar uno o más de los excipientes anteriormente mencionados con respecto a las propiedades particulares deseadas de la forma de dosificación oral sólida

mediante experimentación de rutina y sin una carga indebida. La cantidad de cada excipiente utilizada puede variar dentro de los intervalos convencionales en la técnica.

En los procesos de elaboración de acuerdo con la presente invención, se dirige la atención a los numerosos métodos conocidos de tamización, composición, y mezcla empleados en este campo, por ejemplo, mezclar en una mezcladora de caída libre o de volteo, comprimir en tabletas en una prensa de tabletas de una sola perforadora o giratoria, o compactar en un equipo de compactación con rodillo. Los pasos de tamización se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado, por ejemplo, utilizando tamización oscilatoria o tamices manuales/vibratorios. Los pasos de mezcla se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, el alisquireno o el granulado de alisquireno, y los aditivos farmacéuticamente aceptables se despachan hacia un recipiente adecuado, tal como una batidora de difusión o una mezcladora de difusión.

Los pasos de molienda/selección se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado, tal como moler a través de un molino seleccionador o a través de un tamiz/molino oscilatorio con una malla de cuando menos un tamaño de malla 1.0, tal como de 1.0 o de 1.2 milímetros. De una manera preferible, el material molido se mezcla, con frecuencia con aditivos farmacéuticamente aceptables, tales como lubricantes, rellenos, desintegrantes, y derrapantes (la "fase externa"), en una mezcladora de difusión.

Los productos farmacéuticos orales, por ejemplo las tabletas, con frecuencia se elaboran de una manera de procesamiento por lotes. Esto significa que los productos de fármaco se hacen de acuerdo con un sólo orden de elaboración durante el mismo ciclo de elaboración. El procesamiento por lotes puede dar como resultado una calidad/cantidad de producción más baja, menor flexibilidad, y más altos costos de mano de obra, al compararse con otras técnicas de elaboración. En contraste, la elaboración continua permite la elaboración de los productos finales a partir de la materia prima de una sola forma continua, de tal manera que se mantiene la producción a una velocidad consistente.

En una modalidad preferida, la elaboración de las composiciones farmacéuticas de forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención, se refiere a un proceso continuo de extrusión de fusión. Este proceso continuo utiliza un tren de equipo que proporciona diferentes piezas de equipo para las operaciones unitarias, tales como mezcla, tamización, granulación, molienda, compresión, formación de tabletas, o recubrimiento, ligadas entre sí por medio de un elemento de transferencia, tal como vacío, gravedad, bandas transportadoras, bandas vibradoras, o bandas de cubeta. Los materiales farmacéuticos (es decir, la materia prima, tal como alisquireno o la sal del mismo, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables o una mezcla de los anteriores, los productos de fármaco o intermediarios, y el producto de fármaco final) se transportan continuamente desde una pieza del

equipo de operación unitario hasta la siguiente pieza del equipo de operación unitario, sin ninguna intervención o asistencia de un operador humano del tren del equipo. Por consiguiente, el resultado final es una concatenación de una cadena de operaciones unitarias independientes en un solo tren de equipo que permite la alimentación de la materia prima hacia el tren del equipo corriente arriba, y que produce corriente abajo una forma de dosificación oral sólida, tal como tabletas, píldoras, caplets, cápsulas, o saquitos, de preferencia tabletas.

10 Un tren de equipo de ejemplo puede comprender, por ejemplo, las siguientes piezas: una mezcladora; una extrusora; un molino; y una prensa de tabletas. Se puede utilizar cualquier tipo de mezcladora, como es conocido por un experto ordinario, en la presente invención, por ejemplo, una mezcladora de bandeja. La
15 extrusora utilizada en la presente invención se configura para la granulación de fusión. En general, una extrusora incluye un tornillo giratorio dentro de un barril estacionario. A lo largo de toda la longitud del tornillo, se proporciona el amasamiento distributivo de los materiales (por ejemplo, alisquireno o una sal del mismo, y
20 opcionalmente uno o más excipientes de granulación), mediante la rotación del tornillo dentro del barril. El producto de la extrusora, los extrudados, se transfiere a una torre de enfriamiento. La torre de enfriamiento enfría los extrudados hasta la temperatura ambiente, y, una vez enfriados, los extrudados se pueden transferir hasta un
25 molino en línea para molerse en gránulos. De una manera preferible,

la extrusora de la presente invención es una extrusora de doble tornillo, por ejemplo, una extrusora de doble tornillo de 50 milímetros, de 27 milímetros, o de 16 milímetros. En la presente invención se puede utilizar cualquier tipo de molino, como es conocido por un experto ordinario, por ejemplo, un molino de martillo Frewitt, utilizando una malla de 1 milímetro o de 2 milímetros, con una velocidad de 2,000 rotaciones por minuto. También se puede utilizar cualquier tipo de prensa de tabletas, como es conocido por un experto ordinario, en la presente invención. Los ejemplos de las prensas de tabletas incluyen, pero no se limitan a, prensas de baja o de alta velocidad, prensas de una sola capa/de dos capas/de múltiples capas, y prensas de tableta en tableta. Las prensas de tabletas utilizan fuerzas entre 2 y 90 kN para comprimir los materiales molidos.

En una modalidad preferida, el proceso continuo de extrusión de fusión comprende, por ejemplo, las operaciones de extrusión, enfriamiento, formación de hojuelas, y molienda. De una manera preferible, la operación de enfriamiento utiliza una unidad formadora de hojuelas enfriadora, la cual enfría el extrudado fundido, y corta las hojas sólidas formadas en pequeñas hojuelas. Las hojuelas se transportan hasta el molino, a través de una torre de enfriamiento, y se muelen a través de una malla, por ejemplo, una malla de 2 milímetros.

En una modalidad adicional, las formulaciones galénicas de acuerdo con la presente invención comprenden un inhibidor de

renina oralmente activo, alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y uno o más ingredientes activos adicionales.

En una modalidad, las formulaciones galénicas de acuerdo con la presente invención comprenden un inhibidor de renina oralmente activo (componente (a)), alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un ingrediente activo adicional (componente (b)). En una modalidad preferida, el componente (b) es valsartan, o una sal del mismo. En otra modalidad preferida, el componente (d) es hidroclorotiazida (HCT), o es amlodipina, en donde se debe entender que "amlodipina" es tanto la base libre como una sal de la misma, en especial una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, más preferiblemente una sal de besilato de la misma. De una manera muy preferible, a amlodipina se utiliza como la sal de besilato de la misma.

En otra modalidad, las formulaciones galénicas de acuerdo con la presente invención comprenden un inhibidor de renina oralmente activo (componente (a)), alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y dos ingredientes activos adicionales (componentes (b) y (c)). En una modalidad preferida, el componente (b) es hidroclorotiazida (HCT), y el componente (c) es amlodipina, en donde "amlodipina" es como se define anteriormente.

Típicamente, la combinación farmacéutica oral de dosis fija que comprende a los componentes (a) y (b), está en una forma de dosificación sólida, tal como una tableta de una sola capa o de múltiples capas, tal como de dos capas.

En una modalidad de acuerdo con la presente invención, los componentes (a) y (b) se formulan juntos en la forma de una sola capa. Las monocapas de acuerdo con la presente invención se pueden elaborar, por ejemplo, mediante un método que comprende

5 los pasos de: (1) granular el componente (a) y los aditivos farmacéuticamente aceptables, como se describe anteriormente; (2) granular el componente (b) y los aditivos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, como se describe más adelante, tal como mediante compactación con rodillo; (3) tamizar los granulados

10 respectivos; (4) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; (5) mezclar los granulados respectivos; (6) seleccionar el material a partir del paso (5); (7) opcionalmente, mezclar el material tamizado obtenido a partir de (6) junto con aditivos farmacéuticamente aceptables adicionales; (8)

15 comprimir la mezcla a partir de (7) para formar una tableta de una sola capa, y (9) opcionalmente, recubrir con película la tableta de una sola capa obtenida.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para utilizarse en las tabletas de una sola capa, de acuerdo con la

20 presente invención, incluyen, sin limitación, diluyentes o rellenos, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos, como se definen anteriormente.

En una modalidad preferida, el componente (b) se granula con aditivos farmacéuticamente aceptables, opcionalmente en la

25 presencia de un líquido de granulación. El líquido de granulación

puede ser cualquier líquido o mezcla de líquido bien conocida en la técnica de la granulación, tal como etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua, e isopropanol. Entonces el proceso es referido como una granulación húmeda orgánica. La

5 granulación húmeda típicamente se lleva a cabo utilizando el siguiente método: (1) mezclar el componente (b) y los aditivos farmacéuticamente aceptables en la presencia de un líquido de granulación para formar un material mezclado; (2) secar el material mezclado; (3) tamizar el material mezclado; y (4) seleccionar el

10 material tamizado para aislar la fracción granulada en húmedo.

De una manera alternativa, la granulación del componente (b) se lleva a cabo utilizando un método de granulación seca, el cual puede comprender los siguientes pasos: (1) mezclar el componente (b) y los aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un

15 material mezclado; (2) tamizar el material mezclado; (3) mezclar el material tamizado para formar un material de mezcla final; (4) compactar el material de mezcla final para formar un material compactado; (5) moler el material compactado para formar un material molido; y (6) mezclar el material molido para formar la

20 fracción granulada en seco. Es particularmente preferible un método de compactación con rodillo, en donde el paso de compactar se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillo. En este caso, el paso de compactación se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, la compactación se lleva a cabo utilizando

25 un compactador de rodillo con una fuerza de compactación (para las

máquinas a escala de desarrollo) en el intervalo de 2 kN a 6 kN i.O., de preferencia de 3 a 5 kN. La compactación también se puede llevar a cabo formando trozos con los polvos mezclados en tabletas grandes, que luego se reducen en su tamaño. De preferencia, el dispositivo utilizado es un compactador Freund Corporation; Roller Compactor Type TF Mini. Utilizando este equipo, la velocidad del tornillo se ajusta adecuadamente para asegurar una calidad apropiada del material compactado con rodillo. De una manera preferible, la velocidad del tornillo es mayor de 15 rotaciones por minuto, tal como de 20 a 30 rotaciones por minuto. Más aún, utilizando este equipo, la velocidad de rodado se ajusta adecuadamente para asegurar la calidad apropiada del material compactado con rodillo. De preferencia, la velocidad del rodillo es de 3 a 5 rotaciones por minuto. También se prefiere que no se aplique una fuerza de pre-compresión.

En otra modalidad preferida, el componente (b) se granula mediante un método de granulación de extrusión de fusión. La granulación de extrusión de fusión típicamente se lleva a cabo utilizando el siguiente método: (1) mezclar el componente (b) y opcionalmente uno o más excipientes de granulación para formar un material mezclado; (2) tamizar el material mezclado; (3) extruir por fusión el material tamizado; (4) enfriar el extrudado hasta la temperatura ambiente; (5) moler el material de granulación fundido; (6) opcionalmente mezclar el material de granulación fundido y molido con otros aditivos farmacéuticamente aceptables tamizados,

para dar el granulado de fusión final.

En una modalidad preferida, el componente (b) se granula mediante compactación con rodillo.

En otra modalidad de acuerdo con la presente invención, los
5 componentes (a) y (b) se formulan de tal manera que queden físicamente separados, por ejemplo, se formulan en capas separadas, por ejemplo, una tableta de múltiples capas o de dos capas, de preferencia una tableta de dos capas. Una tableta de múltiples capas tiene cuando menos dos capas (tableta de bicapa), o
10 puede tener 3, 4, 5 o más capas. Cada una de las capas contiene no más de uno de los componentes. De una manera preferible, la tableta tiene dos capas con uno de los componentes en una de las capas, pero también es posible que, en adición a estas dos capas, la tableta contenga capas adicionales que contengan solamente
15 vehículo, y las cuales pueden funcionar, por ejemplo, como capas de separación o como capas de recubrimiento externo. De una manera alternativa, si hay más de dos capas presentes, los componentes pueden estar presentes en más de una capa, siempre que no estén presentes juntos en la misma capa. Para propósitos prácticos, se
20 prefiere una tableta de dos capas, pero toda la información detallada que se encuentra más adelante es igualmente aplicable a las tabletas de múltiples capas.

Las tabletas de múltiples capas, en particular las tabletas de dos capas, de acuerdo con la presente invención, se caracterizan
25 porque una capa contiene al componente (a), y la otra capa contiene

al componente (b). De acuerdo con la presente invención, la capa que contiene al componente (a) se prepara mediante extrusión de fusión, como se describe anteriormente en la presente. La capa que contiene al componente (b) se puede preparar, por ejemplo, mediante métodos de granulación, como se describe anteriormente.

Los aditivos farmacéuticamente aceptables adecuados para utilizarse en las tabletas de múltiples capas, en particular en las tabletas de dos capas, de acuerdo con la presente invención, incluyen, sin limitación, diluyentes o rellenos, desintegrantes, derrapantes, lubricantes, aglutinantes, colorantes, y combinaciones de los mismos, como se definen anteriormente.

Las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija de tabletas de múltiples capas, de preferencia de dos capas, de acuerdo con la presente invención, tienen una baja fragilidad y una dureza adecuada (por ejemplo, una dureza promedio en el intervalo de 130 N a 310 N, tal como de 250 N a 300 N, o de 200 N a 250 N; para las formas de dos capas). De una manera preferible, la fragilidad no es mayor del 0.8 por ciento. La fragilidad se mide mediante los métodos convencionales conocidos por la persona experta en este campo; véase el procedimiento armonizado estipulado en las Farmacopeas USP <1216> y EP 2.9.7 y JP. La dureza promedio se determina antes de la aplicación de cualquier recubrimiento de película sobre las combinaciones farmacéuticas de dosis oral fija.

En una modalidad, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos

capas, el componente (a) está presente en una cantidad del 20 por ciento o más, tal como del 22 por ciento o más, tal como del 25 por ciento o más en peso, basándose en el peso total de la combinación farmacéutica oral de dosis fija. Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En otra modalidad, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos capas, el componente (a) está presente en una cantidad del 40 por ciento o más, tal como del 50 por ciento o más, tal como del 60 por ciento o más en peso, basándose en el peso de la capa que comprende al componente (a). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad adicional, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos capas, el componente (a) está presente en una cantidad del 40 al 70 por ciento, tal como del 50 al 65 por ciento, tal como del 50 al 60 por ciento, en particular del 60 al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la capa que comprende al componente (a). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad adicional, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos

capas, el componente (a) está presente en una cantidad del 70 al 100 por ciento, tal como del 75 al 98 por ciento, tal como del 85 al 98 por ciento en peso, basándose en el peso total del extrudado que comprende al componente (a). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (a), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad todavía adicional, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos capas, el componente (b) está presente en una cantidad del 20 por ciento o más, tal como del 23 por ciento o más, tal como del 25 por ciento o más, tal como del 28 por ciento o más en peso, basándose en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija. Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (b), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En todavía otra modalidad, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos capas, el componente (b) está presente en una cantidad del 50 por ciento o más en peso, basándose en el peso total de la capa que comprende al componente (b). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (b), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad todavía adicional, en una tableta de múltiples capas de acuerdo con la presente invención, tal como una tableta de dos capas, el componente (b) está presente en una

cantidad del 30 por ciento al 70 por ciento en peso, basándose en el peso total de la capa que comprende al componente (b). Estos porcentajes se basan en la base libre del componente (b), y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

En una modalidad preferida, el componente (b) es valsartan, y por lo tanto, los porcentajes del componente (b) se refieren al ácido libre, y si se utiliza una sal del mismo, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

Los detalles con respecto a los componentes (a) y (b), y a los aditivos farmacéuticamente aceptables, es decir, la fuente, la cantidad, etc., son como se estipulan anteriormente en la presente y más adelante en la presente.

La tableta de múltiples capas, de preferencia de dos capas, de acuerdo con la presente invención, se puede preparar, por ejemplo, mediante un método que comprende los pasos de: (1) granular por fusión el componente (a) como se describe anteriormente, para formar un granulado de alisquireno; (2) granular el componente (b), por ejemplo, como se describe en la presente; (3) tamizar los granulados respectivos; (4) opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y (5) comprimir los granulados de ambos componentes (a) y (b) juntos, para formar una tableta de dos capas. Típicamente, la compresión se lleva a cabo utilizando una prensa giratoria de tabletas de dos capas. La fuerza de compresión típica está en el intervalo de 12 kN a 45 kN.

De una manera preferible, la capa que contiene al componente (b) se pre-comprime, y la capa que contiene al componente (a) se agrega a la capa previamente comprimida resultante, y entonces se comprimen ambas capas. Opcionalmente, el método comprende el

5 paso de recubrir con película la tableta de múltiples capas, de preferencia de dos capas. El recubrimiento de película se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Los recubrimientos de película adecuados son conocidos y están comercialmente disponibles, o se pueden hacer de acuerdo con los

10 métodos conocidos. Típicamente, el material de recubrimiento de película es un material de recubrimiento de película polimérica que comprende materiales tales como hidroxipropilmetilcelulosa, polietilenglicol, talco, y colorante. Típicamente, se aplica un material de recubrimiento de película en una cantidad tal que proporcione un

15 recubrimiento de película en el intervalo del 1 por ciento al 6 por ciento en peso de la tableta recubierta de película.

Los pasos de composición, secado, tamización, y mezcla se pueden llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado conocido en la materia. Típicamente, los pasos de composición y mezcla se

20 llevan a cabo utilizando mezcladoras de difusión o batidoras de difusión, respectivamente. Los pasos de tamización se pueden llevar a cabo, por ejemplo, utilizando tamización oscilatoria.

El término "valsartan", si no se define de una manera específica, se debe entender como la base libre y como una sal del

25 mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, se puede preparar de una manera conocida por sí misma, por ejemplo como se describe en las Publicaciones Internacionales Números WO2004/026847, en WO2005/014602 y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US5,399,578.

Las formas de sal preferidas incluyen las sales de adición de ácido. Los compuestos que tengan cuando menos un grupo ácido (por ejemplo, COOH ó 5-tetrazolilo) también pueden formar sales con bases. Las sales con bases adecuadas son, por ejemplo, las sales de metales, tales como las sales de metales alcalinos o de metales alcalinotérreos, por ejemplo las sales de sodio, potasio, calcio o magnesio, o las sales con amoníaco o con una amina orgánica, tal como morfolina, tiomorfolina, piperidina, pirrolidina, una mono-, di-, o tri-alquilo inferior-amina, por ejemplo etil-, terbutil-, dietil-, di-isopropil-, trietil-, tributil-, o dimetil-propil-amina, o una mono-, di-, o tri-hidroxi-alquilo inferior-amina, por ejemplo, mono-, di-, o tri-etanolamina. Adicionalmente se pueden formar las sales internas correspondientes. Las sales que sean inadecuadas para usos farmacéuticos, pero que se puedan emplear, por ejemplo, para el aislamiento o la purificación de los compuestos libres I o sus sales farmacéuticamente aceptables, también están incluidas. Las sales todavía más preferidas se seleccionan, por ejemplo, a partir de la sal mono-sódica en una forma amorfa; la sal di-sódica de valsartan en una forma amorfa o cristalina, en especial en una forma de hidrato del mismo. La sal mono-potásica de valsartan en una

forma amorfa; la sal di-potásica de valsartan en una forma amorfa o cristalina, en especial en la forma de hidrato del mismo.

La sal de calcio de valsartan en una forma cristalina, en especial en una forma de hidrato, primordialmente el tetrahidrato del mismo; la sal de magnesio de valsartan en una forma cristalina, en especial en la forma de hidrato, primordialmente el hexahidrato del mismo; la sal mixta de calcio/magnesio de valsartan en una forma cristalina, en especial en una forma de hidrato; la sal de bis-dietil-amonio de valsartan en una forma cristalina, en especial en una forma de hidrato; la sal de bis-dipropil-amonio de valsartan en una forma cristalina, en especial en una forma de hidrato; la sal de bis-butil-amonio de valsartan en una forma cristalina, en especial en una forma de hidrato, primordialmente el hemi-hidrato del mismo; la sal de mono-L-arginina de valsartan en una forma amorfa; la sal de bis-L-arginina de valsartan en una forma amorfa; la sal de mono-L-lisina de valsartan en una forma amorfa; la sal de bis-L-lisina de valsartan en una forma amorfa. De una manera muy preferible, el valsartan se utiliza como el ácido libre. La granulación del valsartan se puede llevar a cabo por cualquier medio adecuado. En una modalidad preferida de esta invención, la granulación del valsartan se lleva a cabo mediante: (1) mezclar el componente (b) y los aditivos farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado; (2) tamizar el material mezclado; (3) mezclar el material tamizado para formar un material de mezcla final; (4) compactar el material de mezcla final para formar un material compactado; (5) moler el

material compactado para obtener un material molido; y (6) mezclar el material molido para formar el granulado de valsartan.

La mezcla de los pasos (1) y (3) se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Típicamente, el componente (b) y los aditivos farmacéuticamente aceptables se despachan hacia un recipiente adecuado, tal como una mezcladora de difusión o una batidora de difusión. La tamización del paso (2) se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado, tales como los descritos anteriormente. La compactación del paso (4) se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. Por ejemplo, típicamente para el componente (b), la compactación se lleva a cabo utilizando un compactador de rodillo, con una fuerza² de compactación en el intervalo de 20 kN a 60 kN, de preferencia de 35 kN. La compactación también se puede llevar a cabo formando trozos con los polvos mezclados en tabletas grandes, las cuales luego se reduce en su tamaño. La molienda del paso (5) se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado.³ Típicamente, el material compactado se muele a través de un molino seleccionador. La mezcla del paso (6) se puede llevar a cabo utilizando cualquier medio adecuado. De una manera preferible, el material molido se mezcla, con frecuencia con un aditivo farmacéuticamente aceptable, tal como un lubricante, en una mezcladora de difusión.

Se prefiere que el valsartan esté presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 350 miligramos, tal como de 100 a 200 miligramos, más preferiblemente de 80 miligramos a 320 miligramos,

tal como de 160 a 320 miligramos por forma de dosificación unitaria, en particular de 80, 160, ó 320 miligramos, tal como de 160 o de 320 miligramos, basándose en el ácido libre, y si se utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

5 En una modalidad preferida de la presente invención, el valsartan está presente en una cantidad del 15 al 40 por ciento, tal como del 20 al 40 por ciento, tal como del 20 al 30 por ciento en peso, basándose en el peso total de la combinación farmacéutica de dosis oral fija. Estos porcentajes se basan en el ácido libre, y si se
10 utiliza una sal, los porcentajes se adaptarán de conformidad con lo mismo.

 La proporción en peso del alisquireno al valsartan de preferencia está en el intervalo de 1:0.001 a 1:5, más preferiblemente de 1:0.5 a 1:4 o de 1:0.03 a 1:0.07. De una manera
15 muy preferible, la proporción en peso es de 1:1.0 a 1:1; de 1:2.1 a 2.2; o de 1:0.005 a 0.006, basándose en la base libre del (a) y en el ácido libre del (b). De una manera muy preferible, los componentes (a) y (b) se utilizan en cantidades de 75/30 miligramos, de 75/160 miligramos, de 150/80 miligramos, de 150/160 miligramos, de
20 300/320 miligramos, de 300/160 miligramos o de 150/320 miligramos, más preferiblemente de 150/160 miligramos, de 300/320 miligramos, de 300/160 miligramos o de 150/320 miligramos de (a)/(b), basándose en la base libre de (a) y en el ácido libre de (b). En una modalidad, se prefiere utilizar una alta carga de fármaco,
25 utilizando 300 miligramos de (a) y/o 320 miligramos de (b), más

preferiblemente 300/320 miligramos de (a)/(b). Cuando se utiliza una sal, tal como el hemi-fumarato, para el componente (a), las proporciones se adaptarán de conformidad con lo mismo.

5 Las formulaciones resultantes de acuerdo con la presente invención, muestran las siguientes ventajas:

- Se puede lograr fácilmente una carga de fármaco relativamente alta;
- Es posible la formulación de combinaciones de dosis farmacéuticas orales fijas con suficiente dureza, resistencia a la
10 fragilidad, tiempo de desintegración, etcétera;
- Se reduce al mínimo la tendencia a adherirse y el flujo pobre de la sustancia de fármaco;
- Se logra un proceso de elaboración robusto;
- Se logra la escala hacia arriba de la formulación y que el
15 proceso dé como resultado un desempeño reproducible; y
- Se logra estabilidad suficiente para lograr una vida de anaquel razonable;
- Se logran tiempos de procesamiento más cortos, en particular debido a que el proceso de la granulación de fusión
20 circunviene el uso de solventes de granulación, y por consiguiente, elimina cualesquiera pasos de secado, haciendo de esta manera que el proceso sea más económico; y
- Se logran formulaciones en donde el alisquireno está en su forma amorfa.

25 De la misma manera, la invención se refiere a un proceso para

la preparación de combinaciones farmacéuticas de dosis oral sólida, como se describen anteriormente en la presente. Esta combinación farmacéutica de dosis oral sólida se puede producir procesando los componentes como se define anteriormente en la presente, en las
5 cantidades apropiadas, para formar combinaciones farmacéuticas de dosis oral sólida unitarias.

Las formas de dosificación oral sólida de la presente invención son útiles para reducir la presión sanguínea, ya sea la sistólica o la diastólica, o ambas. Las condiciones para las cuales es útil la
10 presente invención incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica 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,
15 enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva (tal como enfermedad de Alzheimer), y embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

De la misma manera, la presente invención se refiere a un método para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, u otro tipo
20 secundario), insuficiencia cardíaca congestiva, angina (ya sea estable o inestable), infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo,
25 disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia,

dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, el cual comprende administrar a un animal, incluyendo a un paciente humano, que necesite dicho tratamiento, una combinación farmacéutica de dosis oral sólida terapéuticamente efectiva de acuerdo con la presente invención.

De la misma manera, la presente invención se refiere al uso de una combinación farmacéutica de dosis oral sólida de acuerdo con la presente invención, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, renovascular, diabética, sistólica 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 de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

De la misma manera, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, renovascular, diabética, sistólica 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 de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, por ejemplo enfermedad de Alzheimer, embolia, dolor de cabeza e insuficiencia cardíaca

crónica, la cual comprende una combinación farmacéutica de dosis oral sólida de acuerdo con la presente invención.

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

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las
15 modificaciones y mejoras de las modalidades específicamente dadas a conocer en la presente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones. Sin mayor elaboración, se cree que un experto en la materia, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente,
20 los ejemplos de la presente deben interpretarse como meramente ilustrativos, y no como una limitación del alcance de la presente invención de ninguna manera.

EJEMPLOS

El siguiente proceso de elaboración pretende mostrar un
25 método para practicar la presente invención. Las extrusoras

mencionadas más adelante sirven para ilustrar la invención sin limitar su alcance, mientras que, por otra parte, representan las modalidades preferidas para efectuar el paso de extrusión de fusión (d). De la misma manera, las temperaturas de las zonas de la extrusora son ilustrativas.

El alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, se mezcla en una mezcladora de bandeja por 200 rotaciones, para dar un material previamente mezclado. La mezcla se tamiza a través de una malla de 2 milímetros, para dar un material cernido, y en seguida se mezcla por 200 rotaciones más, para dar un material mezclado. La mezcla se introduce en la sección de alimentación, o tolva, de una extrusora de doble tornillo. Una extrusora de doble tornillo adecuada es, por ejemplo, la extrusora Leistritz de 50 milímetros, de 27 milímetros, o de 16 milímetros. Antes de alimentar el material, la extrusora se puede precalentar como se indica más adelante. Después del precalentamiento, si se requiere el precalentamiento, la extrusora se calienta hasta las temperaturas de extrusión de fusión ilustradas más adelante. Se establece la velocidad del tornillo, y se ajusta la velocidad de alimentación volumétrica. El calentamiento del tornillo de la extrusora y el desgarrado producido por la resistencia entre el material dentro del tornillo amasador, permiten la fusión del hemi-fumarato de alisquireno, o de otra sal de alisquireno. Los extrudados, o gránulos, se enfrían hasta la temperatura ambiente utilizando una unidad

formadora de hojuelas enfriadora, por ejemplo, una disponible en BBA Cooler. Luego se muelen los gránulos fríos. Un molino adecuado es el molino de martillo Frewitt, utilizando una malla de 2 milímetros o de 1 milímetro, de preferencia establecido a 2,000 rotaciones por minuto. Para la fase externa, primero se pasan los excipientes de la fase externa a través de una malla adecuada. Por ejemplo, el Aerosil 200 se cierne a través de una malla de 0.1 milímetros; el estearato de magnesio se cierne a través de una malla de 0.9 milímetros; y la laca de indigotina se cierne a través de una malla de 0.5 milímetros. Entonces se mezclan los excipientes con los gránulos obtenidos utilizando una mezcladora de bandeja adecuada. La mezcla final resultante se comprime en tabletas utilizando una prensa de tabletas giratoria convencional a la fuerza de compresión apropiada.

Extrusora de 50 milímetros:

Precalentamiento de la extrusora (durante 15 minutos).

Temperatura, zonas 1 a 3	25°C
Temperatura, zona 4	50°C
Temperatura, zona 5	60°C
Temperatura, zona 6	70°C
Temperatura, zonas 7 y 8	80°C
Temperatura, zonas 9 y 10	60°C

Extrusora de 50 milímetros:

Condiciones de temperatura de extrusión de fusión.

5	Temperatura, zonas 1 a 3	30°C (± 5°C)	25°C	30°C	35°C
	Temperatura, zonas 4 a 6	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
	Temperatura, zonas 7 y 8	50°C (± 5°C)	45°C	50°C	55°C
	Temperatura, zonas 9 y 10	45°C (± 5°C)	40°C	45°C	50°C
10	Velocidad de alimentación	50 kg /h - fija	**	**	**
	Velocidad del tornillo	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

15 En una modalidad (**) = 50 kilogramos/hora.

Extrusora de 27 milímetros:

Condiciones de temperatura de extrusión de fusión
(sin precalentamiento).

20	Temperatura, zonas 1 a 3	30°C (±5°C)	25°C	30°C	35°C
	Temperatura, zona 4	35°C (±5°C)	45°C	50°C	55°C
	Temperatura, zona 5	35°C (±5°C)	45°C	50°C	55°C
25	Temperatura, zona 6	45°C (±5°C)	40°C	45°C	50°C

5

Temperatura, zonas 7 y 8	45°C (±5°C)	40°C	45°C	50°C
Velocidad de alimentación	9 kg /h - fija	***	***	***
Velocidad del tornillo	150 rpm (± 5 rpm)	145 rpm	150 rpm	155 rpm

En una modalidad (***) = 9 kilogramos/hora.

10

Extrusora de 16 milímetros:
Condiciones de temperatura de extrusión de fusión
(sin precalentamiento).

15

Temperatura, zona 1	25°C	*	*	*
Temperatura, zona 2	25°C	*	*	*
Temperatura, zona 3	25°C	*	*	*
Temperatura, zona 4	40°C (±5°C)	35°C	40°C	45°C
Temperatura, zona 5	70°C (±5°C)	65°C	70°C	75°C
Velocidad de alimentación	1 kg /h - fija	#	#	#
Velocidad del tornillo	140 rpm (± 10 rpm)	130 rpm	140 rpm	150 rpm

20

25

En una modalidad (*) = 25°C, y (#) = 1 kilogramo/hora.

5

Parámetros de molienda/cernido	Alisquireno y polímero	Extrudado frío	Excipientes de la fase externa
Malla (mm)	2.0	2.0	0.5-1.0

10 **Ejemplo 1:** Formulaciones de bicapa con una capa de alisquireno granulado por fusión.

La capa de alisquireno se prepara como se describe anteriormente.

15 Los componentes de la capa de valsartan se mezclan, se granulan, y se comprimen como se describe en la presente. La capa de valsartan se rellena en una prensa de tabletas excéntrica para todas las variantes de dos capas, y se comprime con una fuerza de compresión de <2.5 kN. La capa de alisquireno se agrega encima de la capa de valsartan, y entonces se comprime el número de la

20 tableta con una fuerza de compactación de 5 a 40 kN, para obtener un núcleo de tableta de dos capas.

VARIANTE 1. Extrudado fundido: Alisquireno y HPC

25 Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 110°C.

5

10

15

20

25

Alisquireno/ Valsartan 300/320 mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
Capa de alisquireno	Hemi-fumarato de alisquireno	331.50	29.59
	HPC*	45.20	4.03
	Avicel 102 (MCC)	68.05	6.07
	Crospovidona XL	50.00	4.46
	Aerosil 200	2.50	0.22
	Indigotina- farBlack	0.50	0.04
	Estearato de magnesio	2.50	0.22
Capa de Valsartan	Valsartan	320.00	28.57
	Avicel 102 (MCC)	229.50	20.49

5

10

15

20

25

Alisquireno/ Valsartan 300/320 mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
	Crospovidona XL	46.50	4.15
	Aerosil 200	6.00	0.54
	Estearato de Mg (interno)	12.00	1.07
	Estearato de Mg (externo)	6.00	0.54
	Total	1120.25	100.00
Dureza media [N]			260 N (220-300 N)
Fragilidad 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2 %
Tiempo de desintegración para la capa de valsartan [minutos]			de 6 a 8 minutos
Tiempo de desintegración para la capa de alisquireno [minutos]			de 22 a 29 minutos

5

Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 10 minutos	Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 20 minutos
22	46

10

HPC*: Hidroxi-propil-celulosa con una viscosidad acuosa de 300 a 600 mPas en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 80,000.

VARIANTE 2. Extrudado fundido: Alisquireno y HPC.

Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 110°C.

15

Extrusora de 27 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 110°C.

Extrusora de 50 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 115°C.

20

Alisquireno / Valsartan 150/160mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
Capa de alisquireno	Hemi-fumarato de alisquireno	165.75	29.60
	HPC*	12.00	2.14

25

5

10

15

20

25

Alisquireno / Valsartan 150/160mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
	Celulosa MKGR	44.63	7.97
	Crospovidona	25.00	4.46
	Aerosil 200	1.25	0.22
	Laca de indigotina 12196	0.13	0.02
	Estearato de magnesio	1.25	0.22
Capa de valsartan	Valsartan	160.00	28.57
	Celulosa MK GR	108.00	19.29
	Crospovidona	30.00	5.36
	Aerosil 200	3.00	0.54
	Estearato de Mg (interno)	6.00	1.07
	Estearato de Mg (externo)	3.00	0.54

5

Alisquireno / Valsartan 150/160mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
	Total	560.0	100.00
Dureza media [N]			220 N (190-250 N)
Fragilidad 10St. /6.5g 500 U [%]			0.1%
Tiempo de desintegración para la capa de valsartan [minutos]			de 3 a 6 minutos
Tiempo de desintegración para la capa de alisquireno minutos]			de 15 a 19 minutos

10

15

20

Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 10 minutos	Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 20 minutos
31	65

25

HPC*: Hidroxi-propil-celulosa con una viscosidad acuosa de 300 a 600 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 80,000.

VARIANTE 3. Extrudado fundido: Alisquireno y HPC.

Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 110°C.

5 Extrusora de 27 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 110°C.

Extrusora de 50 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 115°C.

10	Alisquireno/ Valsartan 300/320mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
	Capa de alisquireno	Hemi-fumarato de alisquireno	331.50	29.60
15		HPC*	24.00	2.14
		Celulosa MKGR	89.25	7.97
		Crospovidona	50.00	4.46
		Aerosil 200	2.50	0.22
20		Laca de indigotina 12196	0.25	0.02
25		Estearato de magnesio	2.50	0.22

5

10

15

20

25

Alisquireno/ Valsartan 300/320mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
Capa de valsartan	Valsartan	320.00	28.57
	Celulosa MK GR	216.00	19.29
	Crospovidona	60.00	5.36
	Aerosil 200	6.00	0.54
	Estearato de Mg (interno)	12.00	1.07
	Estearato de Mg (externo)	6.00	0.54
	Total	1120.00	100.00
Dureza media [N]			240 N (210-280 N)
Fragilidad 10St. /6.5g 500 U [%]			0.2%
Tiempo de desintegración para la capa de valsartan [min]			de 3 a 6 minutos

5

Alisquireno/ Valsartan 300/320mg		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
Tiempo de desintegración para la capa de alisquireno [min]			de 17 a 22 minutos

10

Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 10 minutos	Perfil de disolución de alisquireno a un pH de 4.5 después de 20 minutos
27	59

15

HPC*: Hidroxi-propil-celulosa con una viscosidad acuosa de 300 a 600 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 80,000.

Ejemplo 2: Hemi-fumarato de alisquireno y PVP K30.

20

Variante 1: Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 110°C a 120°C.

25

VARIANTE 1	Mg/Unidad
<i>Fase interna (extrudado fundido)</i>	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5

5

10

15

20

25

PVP K30*	14.7
Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 110°C - extrusora de 16 milímetros de bajo esfuerzo cortante	
Fase externa	
Polivinil-pirrolidona XL	96.4
Celulosa microcristalina Grn	223.8
Aerosil 200	3.6
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la tableta de núcleo	680 mg
Dureza media [N]	213-228
Fragilidad [500 caídas]	0.07%
Tiempo de desintegración de las tabletas de núcleo	15 minutos
Tiempo de desintegración de las tabletas recubiertas	17 minutos

5

Perfil de disolución de las tabletas de núcleo (% de liberación de fármaco, n = 3 tabletas)		
15 minutos	30 minutos	60 minutos
77.63	102.24	103.27
Perfil de disolución de las tabletas recubiertas (% de liberación de fármaco, n=3 tabletas)		
15 minutos	30 minutos	60 minutos
69.15	102.67	103.48

10

15 Parámetros del perfil de disolución

Medio de disolución: HCl 0.01 N.

Volumen del medio de prueba: 500 mililitros.

Método: método de canasta (100 rotaciones por minuto).

20 PVP K30*: Polivinil-pirrolidona con una viscosidad acuosa de 5.5 a 8.5 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 44,000 a 54,000.

25 **Variante 2:** Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 110°C a 120°C.

5

10

15

20

25

VARIANTE 2	Mg/Unidad
Fase interna (extrudado fundido)	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
PVP K30*	24
Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 110°C - extrusora de 16 milímetros de bajo esfuerzo cortante	
Fase externa	
Polivinil-pirrolidona XL	96.4
Celulosa microcristalina Grn	214.5
Aerosil 200	3.6
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la tableta de núcleo	680 mg
Dureza media [N]	198-215
Fragilidad [500 caídas]	0.2%
Tiempo de desintegración de las tabletas de núcleo	16 minutos

5

Tiempo de desintegración de las tabletas recubiertas		de 18 a 19 minutos
Perfil de disolución de las tabletas de núcleo (% de liberación de fármaco, n = 3 tabletas)		
15 minutos	30 minutos	60 minutos
81.25	101.77	101.40
Perfil de disolución de las tabletas recubiertas (% de liberación de fármaco, n=3 tabletas)		
15 minutos	30 minutos	60 minutos
67.05	100.54	101.51

10

15

Parámetros del perfil de disolución

Medio de disolución: HCl 0.01 N.

Volumen del medio de prueba: 500 mililitros.

Método: método de canasta (100 rotaciones por minuto).

20

PVP K30*: Polivinil-pirrolidona con una viscosidad acuosa de 5.5 a 8.5 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 44,000 a 54,000.

25

Variante 3: Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 110°C a 120°C.

5

10

15

20

25

VARIANTE 3	Mg/Unidad
Fase interna (extrudado fundido)	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
PVP K30*	30.79
Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 110°C - extrusora de 16 milímetros de bajo esfuerzo cortante	
Fase externa	
Polivinil-pirrolidona XL	96.4
Celulosa microcristalina Grn	207.71
Aerosil 200	3.6
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la tableta de núcleo	680 mg
Dureza media [N]	205-215
Fragilidad [500 caídas]	0%

5

Tiempo de desintegración de las tabletas de núcleo	de 16 a 17 minutos	
Tiempo de desintegración de las tabletas recubiertas	19 minutos	
<i>Perfil de disolución de las tabletas de núcleo (% de liberación de fármaco, n = 3 tabletas)</i>		
15 minutos	30 minutos	60 minutos
79.43	100.56	101.43

Parámetros del perfil de disolución

15

Medio de disolución: HCl 0.01 N.

Volumen del medio de prueba: 500 mililitros.

Método: método de canasta (100 rotaciones por minuto).

PVP K30*: Polivinil-pirrolidona con una viscosidad acuosa de 5.5 a 8.5 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 44,000 a 54,000.

20

Ejemplo 3: Extrudado fundido: hemi-fumarato de alisquireno y HPMC 3 cps.

Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 110°C a 120°C.

25

5

	Mg/Unidad
Fase interna (extrudado fundido)	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
HPMC 3 cps	24
Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 110°C - extrusora de 16 milímetros de bajo esfuerzo cortante	
Fase externa	
Polivinil-pirrolidona XL	96.4
Celulosa microcristalina Grn	214.5
Aerosil 200	3.6
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la tableta de núcleo	680 mg
Dureza media [N]	208-229
Fragilidad [500 caídas]	0%
Tiempo de desintegración de la tableta de núcleo	15 minutos

20

25

Ejemplo 4: Extrudado fundido: hemi-fumarato de alisquireno, PVP K-30 y PVP XL.

Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 105°C a 115°C.

5		Mg/Unidad
	<i>Fase interna (extrudado fundido)</i>	
	Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
10	PVP K-30*	15.4
	Polivinil-pirrolidona XL	15.4
	<i>Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 110°C - extrusora de 16 milímetros de bajo esfuerzo cortante</i>	
15	<i>Fase externa</i>	
	Polivinil-pirrolidona XL	81.0
	Celulosa microcristalina Grn	223.1
20	Aerosil 200	3.6
	Estearato de magnesio	10.0
25	Peso total de la tableta de núcleo	680 mg

5

Dureza media [N]	196-216
Fragilidad [500 caídas]	0%
Tiempo de desintegración de la tableta de núcleo	20 minutos

10

PVP K30*: Polivinil-pirrolidona con una viscosidad acuosa de 5.5 a 8.5 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 44,000 a 54,000.

Ejemplo 5: Extrudado fundido: hemi-fumarato de alisquireno

Variante 1: Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 95°C a 100°C.

15

VARIANTE 1	Mg/Unidad
<i>Fase interna (extrudado fundido)</i>	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
<i>Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 95°C; extrusora de 16 milímetros de alto esfuerzo cortante</i>	
<i>Fase externa</i>	
PVP K-30* / HPMC 3 cps	24

20

25

5

Polivinil-pirrolidona XL	96.4
Celulosa microcristalina Grn	214.5
Aerosil 200	3.6
Estearato de magnesio	10.0
Peso total de la tableta de núcleo	680 mg

10

PVP K30*: Polivinil-pirrolidona con una viscosidad acuosa de 5.5 a 8.5 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 44,000 a 54,000.

15

Variante 2: Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 95°C a 100°C.

20

VARIANTE 2	Mg/Unidad
<i>Fase interna (extrudado fundido)</i>	
Hemi-fumarato de alisquireno	331.5
<i>Temperatura de procesamiento de extrusión de fusión = 70°C; extrusora de 16 milímetros de alto esfuerzo cortante</i>	
<i>Fase externa</i>	
Polivinil-pirrolidona XL	82.36

25

5

Celulosa microcristalina Grn	154.628
Aerosil 200	3.016
Estearato de magnesio	8.468
Peso total de la tableta de núcleo	580 mg
Dureza media [N]	170-200
Fragilidad [500 caídas]	0.2%
Tiempo de desintegración de la tableta de núcleo	16 minutos

10

15

Ejemplo 6: Extrudado fundido: alisquireno y HPC

Extrusora de 16 milímetros, temperatura del extrudado de 95°C a 100°C.

20

25

		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
Alisquireno	Hemi-fumarato de alisquireno	331.5	48.75
	HPC*	24.0	3.53

5

10

15

		Composición por unidad [mg/unidad]	Composición por unidad [%]
	Celulosa MKGR	214.5	31.54
	Crospovidona	96.4	14.18
	Aerosil 200	3.6	0.53
	Estearato de magnesio	10.0	1.47
	Total	680.0 mg	100.00
	Dureza media [N]		220 N (170-250 N)
	Fragilidad 10St. /6.5g 500 U [%]		0.1%
	Tiempo de desintegración para alisquireno [minutos]		de 15 a 20 minutos

20 HPC*: Hidroxi-propil-celulosa con una viscosidad acuosa de 300 a 600 mPas, en una concentración del 10 por ciento en peso/peso, y con un peso molecular promedio de 80,000.

PRUEBA DE DISOLUCIÓN

25 Se confirmó la propiedad de disolución de las formulaciones de acuerdo con la presente invención mediante el uso de un método de

paletas a un pH de 4.5 o de 1, como sigue.

El ensamble del método de paletas consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio u otro material inerte transparente; un motor, y una paleta formada a partir de una hoja y una flecha como el elemento de agitación. El recipiente se sumerge
5 parcialmente en un baño de agua adecuado de^o un tamaño conveniente, o se coloca en una camisa de calentamiento. El baño de agua o la camisa de calentamiento permite tener la temperatura dentro de los recipientes a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante la prueba, y
10 mantener el fluido del baño en un movimiento suave y constante. Ninguna parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en donde se coloca el ensamble, contribuye con un movimiento, agitación, o vibración significativos más allá que los debidos al elemento de agitación de rotación suave. El aparato que permite hacer la
15 observación de la muestra y el elemento de agitación durante la prueba, tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 milímetros a 210 milímetros, y su diámetro interno es de 98 milímetros a 106 milímetros. Sus lados tienen pestañas en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la
20 evaporación.

La flecha se coloca de tal manera que su eje no esté a más de 2 milímetros en cualquier punto desde el eje vertical del recipiente, y que gire suavemente sin un bamboleo significativo. La línea central vertical del aspa pasa a través del eje de la flecha, de tal manera
25 que la parte inferior del aspa está al ras con la parte inferior de la

flecha. Se mantiene la distancia de 25 ± 2 milímetros entre el aspa y el fondo interno del recipiente durante la prueba. El aspa y la flecha rígidas metálicas o adecuadamente inertes comprenden una sola entidad. Se puede emplear un diseño separable en dos partes
5 adecuado, en el entendido de que el ensamble permanezca firmemente acoplado durante la prueba. El aspa y la flecha de la paleta se pueden recubrir con un recubrimiento inerte adecuado. La unidad de dosificación se deja hundirse hasta el fondo del recipiente antes de iniciar la rotación del aspa. Se puede conectar una
10 pequeña pieza floja de material no reactivo, tal como no más de unas cuantas vueltas de alambre helicoidal, a las unidades de dosificación, que de otra manera flotarían. Se pueden utilizar otros dispositivos hundidores válidos.

Para el método de canasta a un pH de 6.8:

15 El ensamble consiste en lo siguiente: un recipiente cubierto hecho de vidrio o de otro material transparente inerte; un motor, una flecha de impulso metálica; y una canasta cilíndrica. El recipiente se sumerge parcialmente en un baño de agua adecuado de cualquier tamaño conveniente, o se coloca en una camisa de calentamiento. El
20 baño de agua o la camisa de calentamiento permite mantener la temperatura dentro de los recipientes a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ durante la prueba, y mantener el fluido del baño en un movimiento suave y constante. Ninguna parte del ensamble, incluyendo el medio ambiente en donde se coloque el ensamble, contribuye a un
25 movimiento significativo, agitación, o vibración más allá de lo debido

para el elemento de agitación que gira suavemente. El aparato que permite la observación de la muestra y del elemento de agitación durante la prueba tiene las siguientes dimensiones y capacidades: la altura es de 160 milímetros a 210 milímetros, y su diámetro interno es de 98 milímetros a 106 milímetros. Sus lados tienen pestañas en la parte superior. Se puede utilizar una cubierta ajustada para retardar la evaporación.

La flecha se coloca de tal manera que su eje no quede a más de 2 milímetros en cualquier punto desde el eje vertical del recipiente, y que gire suavemente sin un bamboleo significativo. Se utiliza un dispositivo regulador de velocidad que permite que se seleccione y se mantenga la velocidad de rotación de la flecha a 100 rotaciones por minuto. Los componentes de la flecha y la canasta del elemento de agitación son de tipo de acero inoxidable 316 o equivalente. La unidad de dosificación se coloca en una canasta seca al principio de cada prueba. La distancia entre el interior del fondo del recipiente y la canasta se mantiene a 25 ± 2 milímetros durante la prueba.

El Medio de Disolución* (1 litro, a menos que se indique de otra manera) se coloca en el recipiente del aparato. El Medio de Disolución se equilibra a $37^{\circ}\text{C} \pm 0.5^{\circ}\text{C}$, y se remueve el termómetro. Se coloca una forma de dosificación (por ejemplo, tableta o cápsula) sobre el aparato, teniendo cuidado de excluir las burbujas de aire desde la superficie de la unidad de la forma de dosificación, e inmediatamente se opera el aparato a una velocidad de 75 ± 3

rotaciones por minuto o de 100 ± 3 rotaciones por minuto, dependiendo del pH. Dentro del intervalo de tiempo especificado (por ejemplo, 10, 20, 30, 45, 60, 90, y 120 minutos), o en cada uno de los tiempos mencionados, se retira una muestra (>1 mililitro) a
5 partir de una zona a la mitad del camino entre la superficie del Medio de Disolución, y la parte superior del aspa giratoria, a no menos de 1 centímetro desde la pared del recipiente. [NOTA - las alícuotas extraídas para el análisis son reemplazadas con volúmenes iguales de Medios de Disolución frescos a 37°C , o,
10 cuando se pueda demostrar que no es necesario el reemplazo del medio, se corrige el cambio de volumen en el cálculo. El recipiente se mantiene cubierto por la duración de la prueba, y se verifica la temperatura de la mezcla bajo prueba en los tiempos adecuados]. La muestra se filtra a través de un filtro adecuado, por ejemplo un filtro
15 de PVDF de 0.45 micras (Millipore), y se detectan los primeros mililitros (de 2 a 3 mililitros) del filtrado. El análisis se lleva a cabo mediante HPLC o detección ultravioleta. La prueba se repite cuando menos seis veces, con las unidades de las formas de dosificación adicionales.

20 *Medio de disolución para un pH de 4.5: Un litro de una solución acuosa regulada, ajustada a un pH de 4.5 ± 0.05 (solución reguladora de fosfato 0.1M obtenida durante la disolución de 13.61 gramos de fosfato ácido de potasio en 750 mililitros de agua desionizada, y diluidos hasta 1 litro con agua desionizada).

25 Medio de disolución para un pH de 1: 500 mililitros, a menos

que se indique de otra manera, de clorhidrato 0.01M.

Medio de disolución para un pH de 6.8: Un litro de una solución acuosa regulada, ajusta a un pH de 6.8 ± 0.05 (solución reguladora de fosfato 0.05M obtenida mediante la disolución de 6.8
5 gramos de fosfato ácido de potasio, y 0.9 gramos de hidróxido de sodio, en 1 litro de agua desionizada).

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo
5 o en combinación con otro agente activo, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, con opcionalmente uno o más excipientes de granulación.

2. Una dosificación oral sólida de acuerdo con la
10 reivindicación 1, en donde el alisquireno está presente en una cantidad del 20 por ciento o más en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

3. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el alisquireno está presente en una
15 cantidad en el intervalo del 20 al 80 por ciento, tal como del 30 al 70 por ciento, tal como del 40 al 60 por ciento, en particular del 40 al 55 por ciento, tal como del 44 al 52 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

4. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con
20 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

5. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con
25 cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el

alisquireno está en la forma de un hemi-fumarato del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, ó aproximadamente 332 miligramos por forma de dosificación unitaria.

5 6. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alisquireno se puede obtener mediante la granulación de fusión con uno o más polímeros.

10 7. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el polímero es un polímero de N-vinil-pirrolidona o de celulosa.

15 8. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el polímero se selecciona a partir de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

 9. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el polímero es hidroxipropilcelulosa.

20 10. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde la proporción del alisquireno al polímero es de 80:20 a 98:2, de preferencia de 85:15 a 96:4.

25 11. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alisquireno está presente en una cantidad en el intervalo del 60 al 100 por ciento, tal como del 75 al 100 por ciento, tal como del 80 al

100 por ciento, por ejemplo del 85 por ciento al 100 por ciento en peso, basándose en el peso total del granulado que se puede obtener mediante granulación de fusión.

5 12. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende adicionalmente un relleno, de preferencia en una cantidad del 12 al 45 por ciento en peso de la forma de dosificación.

10 13. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 12, en donde el relleno es celulosa microcristalina.

15 14. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación además comprende un desintegrante, de preferencia en una cantidad del 5 al 30 por ciento en peso de la forma de dosificación.

15 15. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 14, en donde el desintegrante es crospovidona.

20 16. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende adicionalmente un lubricante, de preferencia en una cantidad del 0.5 al 4 por ciento en peso de la forma de dosificación.

25 17. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 16, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

25 18. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con

cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un derrapante, de preferencia en una cantidad del 0.1 al 1.0 por ciento en peso de la forma de dosificación.

5 19. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 18, en donde el derrapante es Aerosil 200.

 20. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además valsartan, o una sal farmacéutica-
10 mente aceptable del mismo.

 21. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 20, en donde el alisquireno, o una sal farmacéutica-mente aceptable del mismo, está físicamente separado del valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 22. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones 20 ó 21, en la forma de una tableta de dos capas, la cual comprende una capa que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

20 23. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde el valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener en la forma de un granulado, mediante compactación con rodillo.

 24. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con
25 cualquiera de las reivindicaciones 20 a 23, en donde el valsartan, o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 350 miligramos del ácido libre por forma de dosificación unitaria.

25. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

26. Un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, a un paciente que lo necesite.

27. El uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de

ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

5 28. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de extruir por fusión el alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación; opcionalmente mezclar con aditivos farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente comprimir la mezcla final en una tableta.

10 29. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 28, el cual comprende además el paso de agregar el granulado de un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan, antes de la compresión en una tableta.

15 30. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de:

(a') extruir por fusión el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para formar un granulado de alisquireno;

20 (b') granular un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan;

(c') tamizar los granulados respectivos;

(d') opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y

25 (e') comprimir ambos granulados juntos para formar

una bicapa.

31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 28 a 30, el cual comprende los pasos de:

5 (a) mezclar el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para dar un material previamente mezclado;

(b) tamizar el material mezclado para dar un material cernido;

10 (c) mezclar el material tamizado para dar un material mezclado;

(d) extruir por fusión el material mezclado para dar un exudado;

(e) enfriar el extrudado;

15 (f) moler el extrudado enfriado;

(g) opcionalmente mezclar el extrudado molido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado final;

20 (h) opcionalmente comprimir la mezcla final para formar una tableta; y

(i) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película con el objeto de obtener una tableta recubierta de película.

32. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 31, en donde la temperatura del extrudado (paso d) es de 95°C o más alta, por ejemplo de 100°C o más alta, tal como de 110°C o más alta, por

25

ejemplo de 95°C a 130°C, en particular de 100°C a 120°C, tal como de 105°C a 115°C.

33. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 30 a 32, en donde todo el proceso es un proceso
5 continuo.

10

15

20

25

- (e) optionally blending the milled extrudate with one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a final blended material;
- (f) optionally compressing the final blend to form a tablet; and
- (g) optionally applying a film coat in order to obtain a film coated tablet.

Embodiment 32: A process according to embodiment 31, wherein the temperature of the extrudate (step d) is of 95 °C or higher, for example 100 °C or higher, such as 110 °C or higher, for example of from 95 °C to 130 °C, in particular of from 100 °C to 120 °C, such as of from 105 °C to 115 °C.

Embodiment 33: A process according to any of embodiments 30 to 32, wherein the entire process is a continuous process.

Embodiment 27: Use of a solid oral dosage form according to any of embodiments 1 to 25 for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

Embodiment 28: A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments comprising the steps of melt extruding Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof and optionally one or more granulation excipients; optionally mixing with pharmaceutically acceptable additives; and optionally compressing the final blend into a tablet.

Embodiment 29: A process according to embodiment 28 further comprising the step of adding the granulate of a further active ingredient, for example valsartan, before compression into a tablet.

Embodiment 30: A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments comprising the steps of:

- (a') melt extruding Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients, to form an Aliskiren granulate;
- (b') granulating a further active ingredient, for example valsartan;
- (c') sieving the respective granulates;
- (d') optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and
- (e') compressing both granulates together to form a bilayer.

Embodiment 31: A process according to anyone of embodiments 28 to 30 comprising the steps of;

- (a) blending Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients to give a preblended material;
- (b) sieving the preblended material to give a screened material;
- (c) blending the sieved material to give a blended material;
- (d) melt extruding the blended material to give an extrudate;
- (c) cooling the extrudate;
- (d) milling the cooled extrudate;

Embodiment 19: A solid oral dosage form according to embodiment 18, wherein the glidant is aerosil 200.

Embodiment 20: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein the dosage form further comprises valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 21: A solid oral dosage form according to embodiment 20, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is physically separated from valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 22: A solid oral dosage form according to embodiments 20 or 21, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a layer comprising valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Embodiment 23: A solid oral dosage form according to any one of embodiments 20 to 22, wherein valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable in the form of a granulate by roller compaction.

Embodiment 24: A solid oral dosage form according to any one of embodiments 20 to 23, wherein valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 to 350 mg of the free acid per unit dosage form.

Embodiment 25: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

Embodiment 26: A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure which method comprises administering a therapeutically effective amount of a solid oral dosage form according to any of embodiments 1 to 11 to a patient in need thereof.

Embodiment 9: A solid oral dosage form according to embodiment 6, wherein the polymer is hydroxypropylcellulose.

Embodiment 10: A solid oral dosage form according to any one of embodiments 6 to 9, wherein the ratio of aliskiren to polymer is of from 80:20 to 98:2, preferably of from 85:15 to 96:4.

Embodiment 11: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein aliskiren is present in an amount ranging of from 60 to 100%, such as of from 75 to 100%, such as of from 80 to 100%, for example of from 85% to 100%, by weight based on the total weight of the granulate obtainable by melt granulation.

Embodiment 12: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein the dosage form further comprises a filler, preferably in an amount of 12 to 45 % by weight of the dosage form.

Embodiment 13: A solid oral dosage form according to embodiment 12, wherein the filler is microcrystalline cellulose.

Embodiment 14: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein the dosage form further comprises a disintegrant, preferably in an amount of 5 to 30 % by weight of the dosage form.

Embodiment 15: A solid oral dosage form according to embodiment 14, wherein the disintegrant is crospovidone.

Embodiment 16: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein the dosage form further comprises a lubricant, preferably in an amount of 0.5 to 4 % by weight of the dosage form.

Embodiment 17: A solid oral dosage form according to embodiment 16, wherein the lubricant is magnesium stearate.

Embodiment 18: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein the dosage form further comprises a glidant, preferably in an amount of 0.1 to 1.0 % by weight of the dosage form.

Preferred embodiments:

Embodiment 1: A solid oral dosage form comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, alone or in combination with another active agent, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable by melt granulation with optionally one or more granulation excipient.

Embodiment 2: A solid oral dosage according to embodiment 1, wherein aliskiren is present in an amount of 20% or more by weight based on the total weight of the oral dosage form.

Embodiment 3: A solid oral dosage form according to embodiment 1, wherein aliskiren is present in an amount ranging of from 20 to 80%, such as of from 30 to 70%, such as of from 40 to 60%, in particular of from 40 to 55%, such as of from 44 to 52%, by weight based on the total weight of the oral dosage form.

Embodiment 4: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is present in an amount ranging of from 75 to 300 mg of the free base per unit dosage form.

Embodiment 5: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein Aliskiren is in the form of a hemi-fumarate thereof, and is present in an amount of about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.

Embodiment 6: A solid oral dosage form according to any of the preceding embodiments, wherein aliskiren is obtainable by melt granulation with one or more polymers.

Embodiment 7: A solid oral dosage form according to embodiment 6, wherein the polymer is a polymer of of N-vinyl pyrrolidone or of cellulose.

Embodiment 8: A solid oral dosage form according to embodiment 7, wherein the polymer is selected from hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone.

Deleted: 43a¶

10. A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure which method comprises administering a therapeutically effective amount of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 11 to a patient in need thereof.

Deleted: 25

11. Use of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

12. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of melt extruding Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof and optionally one or more granulation excipients; optionally mixing with pharmaceutically acceptable additives; and optionally compressing the final blend into a tablet.

Deleted: 28

13. A process according to claim 12 further comprising the step of adding the granulate of a further active ingredient, for example valsartan, before compression into a tablet.

14. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of:
(a) melt extruding Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients, to form an Aliskiren granulate;
(b) granulating a further active ingredient, for example valsartan;
(c) sieving the respective granulates;
(d) optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and
(e) compressing both granulates together to form a bilayer.

Deleted: 29

Deleted: 30

15. A process according to anyone of claims 12 to 14 comprising the steps of:
(a) blending Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients to give a preblended material;
(b) sieving the preblended material to give a screened material;
(c) blending the sieved material to give a blended material;

Deleted: 43a]]

Formatted

What is claimed is:

1. A solid oral dosage form comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, alone or in combination with another active agent, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable by melt granulation with optionally one or more granulation excipient, which is an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren, or salt thereof, or higher.
2. A solid oral dosage according to claim 1, wherein the extrusion process results in the conversion of aliskiren, or salt thereof, to its amorphous form.
3. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein aliskiren is obtainable by melt granulation with one or more polymers.
4. A solid oral dosage form according to claim 3, wherein the polymer is a polymer of of N-vinyl pyrrolidone or of cellulose.
5. A solid oral dosage form according to claim 4, wherein the polymer is selected from hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone.
6. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A solid oral dosage form according to claim 6, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is physically separated from valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A solid oral dosage form according to claims 6 or 7, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a layer comprising valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

Deleted: 6

Deleted: 7

Deleted: 20

Deleted: 20

Deleted: 21

- (d) melt extruding the blended material to give an extrudate;
- (c) cooling the extrudate;
- (d) milling the cooled extrudate;
- (e) optionally blending the milled extrudate with one or more pharmaceutically acceptable excipients to form a final blended material;
- (f) optionally compressing the final blend to form a tablet; and
- (g) optionally applying a film coat in order to obtain a film coated tablet.

10. A method for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure which method comprises administering a therapeutically effective amount of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 11 to a patient in need thereof.

11. Use of a solid oral dosage form according to any of claims 1 to 9 for the manufacture of a medicament for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

12. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of melt extruding Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof and optionally one or more granulation excipients; optionally mixing with pharmaceutically acceptable additives; and optionally compressing the final blend into a tablet.

13. A process according to claim 12 further comprising the step of adding the granulate of a further active ingredient, for example valsartan, before compression into a tablet.

14. A process for the manufacture of a solid oral dosage form according to any of the preceding claims comprising the steps of:

- (a') melt extruding Aliskiren, or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients, to form an Aliskiren granulate;
- (b') granulating a further active ingredient, for example valsartan;
- (c') sieving the respective granulates;
- (d') optionally mixing the respective granulates with outer phase excipients; and
- (e') compressing both granulates together to form a bilayer.

15. A process according to anyone of claims 12 to 14 comprising the steps of;

- (a) blending Aliskiren or a pharmaceutical acceptable salt thereof, and optionally one or more granulation excipients to give a preblended material;
- (b) sieving the preblended material to give a screened material;
- (c) blending the sieved material to give a blended material;

What is claimed is:

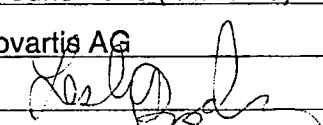
1. A solid oral dosage form comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, alone or in combination with another active agent, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is obtainable by melt granulation with optionally one or more granulation excipient, which is an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren, or salt thereof, or higher.
2. A solid oral dosage according to claim 1, wherein the extrusion process results in the conversion of aliskiren, or salt thereof, to its amorphous form.
3. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein aliskiren is obtainable by melt granulation with one or more polymers.
4. A solid oral dosage form according to claim 3, wherein the polymer is a polymer of N-vinyl pyrrolidone or of cellulose.
5. A solid oral dosage form according to claim 4, wherein the polymer is selected from hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose and polyvinylpyrrolidone.
6. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims, wherein the dosage form further comprises valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
7. A solid oral dosage form according to claim 6, wherein aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, is physically separated from valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
8. A solid oral dosage form according to claims 6 or 7, in the form of a bilayer tablet comprising a layer comprising aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and a layer comprising valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.
9. A solid oral dosage form according to any of the preceding claims for the treatment of hypertension, congestive heart failure, angina, myocardial infarction, arteriosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

CHAPTER II

PCT

FEE CALCULATION SHEET

Annex to the Demand

International application No. PCT/US2009/057993		For International Preliminary Examining Authority use only	
Applicant's or agent's file reference PAT052841-WO-PCT		Date stamp of the IPEA	
Applicant Novartis AG et al.			
CALCULATION OF PRESCRIBED FEES			
1. Preliminary examination fee		EUR 1675.--	P
2. Handling fee (<i>Applicants from certain States are entitled to a reduction of 90% of the handling fee. Where the applicant is (or all applicants are) so entitled, the amount to be entered at H is 10% of the handling fee.</i>)		EUR 132.--	H
3. Total of prescribed fees Add the amounts entered at P and H and enter total in the TOTAL box		EUR 1807.--	
		TOTAL	
MODE OF PAYMENT (Not all modes of payment may be available at all IPEAs)			
☒ authorization to charge current account with the IPEA (see below)	☐ credit card (<i>details should be furnished separately and not included on this sheet</i>)		
☐ cheque	☐ revenue stamps		
☐ postal money order	☐ cash		
☐ bank transfer	☐ other (<i>specify</i>):		
AUTHORIZATION TO CHARGE (OR CREDIT) CURRENT ACCOUNT (This mode of payment may not be available at all IPEAs)			
☒ Authorization to charge the total fees indicated above.		IPEA/ EP	
☒ (<i>This check-box may be marked only if the conditions for current accounts of the IPEA so permit</i>) Authorization to charge any deficiency or credit any overpayment in the total fees indicated above.		Current Account No.: 2811 0031	
		Date: 24 June 2010 (24.06.10)	
		Name: Novartis AG	
		Signature: 	

Box No. VI CHECK LIST

The demand is accompanied by the following elements, in the language referred to in Box No. IV, for the purposes of international preliminary examination:

- | | | | |
|--|---|---|--------|
| 1. translation of international application | : | | sheets |
| 2. amendments under Article 34 | : | 2 | sheets |
| 3. copy (or, where required, translation) of amendments under Article 19 | : | | sheets |
| 4. copy (or, where required, translation) of statement under Article 19 | : | | sheets |
| 5. letter | : | 2 | sheets |
| 6. other (specify) specification pages | : | 5 | sheets |

For International Preliminary
Examining Authority use only

received not received

- | | |
|--------------------------|--------------------------|
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |
| ☐ | ☐ |

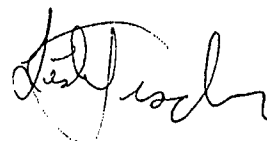
The demand is also accompanied by the item(s) marked below:

- | | |
|--|--|
| 1. ☒ fee calculation sheet | 5. ☐ statement explaining lack of signature |
| 2. ☐ original separate power of attorney | 6. ☐ sequence listing in electronic form |
| 3. ☐ original general power of attorney | 7. ☒ other (specify): |
| 4. ☐ copy of general power of attorney; reference number, if any: | as above plus marked up claims 3 sheets |

Box No. VII SIGNATURE OF APPLICANT, AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE

Next to each signature, indicate the name of the person signing and the capacity in which the person signs (if such capacity is not obvious from reading the demand).

In the name of the applicants, the representative



24.06.2010

FISCHER, Leslie - Reg. 58,393

For International Preliminary Examining Authority use only

1. Date of actual receipt of DEMAND:

2. Adjusted date of receipt of demand due to CORRECTIONS under Rule 60.1(b):

- | | |
|--|--|
| 3. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of 19 months from the priority date and item 4 or 5, below, does not apply.
☐ The applicant has been informed accordingly. | 6. ☐ The date of receipt of the demand is AFTER the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a) and item 7 or 8, below, does not apply. |
| 4. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit of 19 months from the priority date as extended by virtue of Rule 30.5. | 7. ☐ The date of receipt of the demand is WITHIN the time limit under Rule 54bis.1(a) as extended by virtue of Rule 30.5. |
| 5. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of 19 months from the priority date, the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 32. | 8. ☐ Although the date of receipt of the demand is after the expiration of the time limit under Rule 54bis.1(a), the delay in arrival is EXCUSED pursuant to Rule 32. |

For International Bureau use only

Demand received from IPEA on:

International application No.
PCT/US2009/057993

Box No. III AGENT OR COMMON REPRESENTATIVE; OR ADDRESS FOR CORRESPONDENCE	
The following person is ☒ agent ☐ common representative and ☐ has been appointed earlier and represents the applicant(s) also for international preliminary examination. ☐ is hereby appointed and any earlier appointment of (an) agent(s)/common representative is hereby revoked. ☒ is hereby appointed, specifically for the procedure before the International Preliminary Examining Authority, in addition to the agent(s)/common representative appointed earlier.	
Name and address: <i>(Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)</i> FISCHER, Leslie Novartis Patent Department One Health Plaza East Hanover NJ 07936 US	Telephone No. +41 61 324 1111 Facsimile No. +41 61 322 7532 Agent's registration No. with the Office
☐ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. <i>(See also the Notes to Box No. II.)</i>	
☐ Address for correspondence: Mark this check-box where no agent or common representative is/has been appointed and the space above is used instead to indicate a special address to which correspondence should be sent.	
Box No. IV BASIS FOR INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION	
Statement concerning amendments:* 1. The applicant wishes the international preliminary examination to start on the basis of: ☐ the international application as originally filed the description ☐ as originally filed ☒ as amended under Article 34 the claims ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 19 (together with any accompanying statement) ☒ as amended under Article 34 the drawings ☐ as originally filed ☐ as amended under Article 34 2. ☐ The applicant wishes any amendment to the claims under Article 19 to be considered as reversed. 3. ☐ Where the IPEA wishes to start the international preliminary examination at the same time as the international search in accordance with Rule 69.1(b), the applicant requests the IPEA to postpone the start of the international preliminary examination until the expiration of the applicable time limit under Rule 69.1(d). 4. ☐ The applicant expressly wishes the international preliminary examination to start earlier than at the expiration of the applicable time limit under Rule 54bis.1(a). * Where no check-box is marked, international preliminary examination will start on the basis of the international application as originally filed or, where a copy of amendments to the claims under Article 19 and/or amendments of the international application under Article 34 are received by the International Preliminary Examining Authority before it has begun to draw up a written opinion or the international preliminary examination report, as so amended.	
Language for the purposes of international preliminary examination: <u>English</u> ☒ which is the language in which the international application was filed. ☐ which is the language of a translation furnished for the purposes of international search. ☒ which is the language of publication of the international application. ☐ which is the language of the translation (to be) furnished for the purposes of international preliminary examination.	
Box No. V ELECTION OF STATES	
The filing of this demand constitutes the election of all Contracting States which are designated and are bound by Chapter II of the PCT.	

Continuation of Box No. II APPLICANT(S)

If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the demand.

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

KOWALSKI, James
38 Summit Road
Belle Mead, New Jersey 08502
US

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

SNYDER, Jennifer
16 Brook Drive North
Morris Plains, New Jersey 07950
US

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

TONG, Wei-Qin
1 Wellington Drive
Basking Ridge, New Jersey
US

State (that is, country) of nationality:

US

State (that is, country) of residence:

US

Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.)

VIPPAGUNTA, Sudha
194 Patriots Road
Morris Plains, New Jersey 07950
US

State (that is, country) of nationality:

IN

State (that is, country) of residence:

US

☐ Further applicants are indicated on another continuation sheet.

The demand must be filed directly with the competent International Preliminary Examining Authority or, if two or more Authorities are competent, with the one chosen by the applicant. The full name or two-letter code of that Authority may be indicated by the applicant on the line below:

IPEA/ EP

PCT

CHAPTER II

DEMAND

under Article 31 of the Patent Cooperation Treaty:

The undersigned requests that the international application specified below be the subject of international preliminary examination according to the Patent Cooperation Treaty.

For International Preliminary Examining Authority use only

Identification of IPEA		Date of receipt of DEMAND	
Box No. I IDENTIFICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION		Applicant's or agent's file reference PAT052841-WO-PCT	
International application No. PCT/US2009/057993	International filing date (day/month/year) 23 September 2009 (23.09.09)	(Earliest) Priority date (day/month/year) 24 September 2008 (24.09.08)	
Title of invention GALENICAL FORMULATION COMPRISING ALISKIREN AND PROCESS FOR ITS PREPARATION BY MELT EXTRUSION GRANULATION			
Box No. II APPLICANT(S)			
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) NOVARTIS AG Lichtstrasse 35 4056 Basel CH		Telephone No. +41 61 324 1111	
		Facsimile No. +41 61 322 7532	
		Applicant's registration No. with the Office	
☐ E-mail authorization: Marking this check-box authorizes the International Preliminary Examining Authority to use the e-mail address indicated in this Box to send, if the Authority so wishes, advance copies of notifications in respect of this international application. (See also the Notes to Box No. II.)		E-mail address	
State (that is, country) of nationality: CH		State (that is, country) of residence: CH	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country.) GHOSH, Indrajit 130 New Road, K-19 Parsippany, New Jersey 07054 US			
State (that is, country) of nationality: IN		State (that is, country) of residence: US	
☒ Further applicants are indicated on a continuation sheet.			



application as filed. This amendment to specification finds basic on the original set of claims, whereby the term "claim" has been changed to the term "embodiment".

III. Patentability:

In light of the amendments, the novelty objection raised by the Examiner has been overcome. Neither D1 nor D2 discloses a melt granulation which is an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren, or salt thereof, or higher.

The new set of claims is also inventive over D1. The technical difference between the solid oral dosage of claim 1 and that obtainable according to D1 is that the melt granulation is an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren, or salt thereof, or higher. The technical effect conferred by this difference is the conversion of aliskiren, or salt thereof, to its amorphous form. Starting from D1, the objective technical problem underlying the present invention is the provision of an oral dosage form wherein aliskiren, or salt thereof, is in its amorphous form.

The above objective technical problem is solved by providing a solid oral dosage as set out in claim 1. D1 does neither teach nor suggests formulations obtainable by a melt granulation which is an extrusion process where the extrudate temperature is at least the melting temperature, melting range, softening temperature or softening range of aliskiren, or salt thereof, or higher. The cited document provides no pointer to the present invention. Starting from D1, the skilled person did not have an incentive to convert aliskiren, or salt thereof, into its amorphous form, as D1 relates to crystalline forms of aliskiren hemifumarate. Therefore, the solution to the objective technical problem underlying the present invention is not obvious to the skilled person. Consequently the subject matter of claim 1 involves an inventive step.

In light of the amendments as presented above, the new set of claims is novel and inventive over the cited prior art.

Very truly yours

A handwritten signature in dark ink, appearing to read 'Leslie Fischer', written over the printed name.
Leslie Fischer



Leslie Fischer
Patent Attorney II
IID, Pharma Patents

Novartis
Corporate Intellectual Property
One Health Plaza, Building 104
East Hanover NJ 07936-1080
Tel (862) 778-9308
Fax (973) 781-8064
Internet: leslie.fischer@novartis.com

European Patent Office
D-80298
Munich DE

fax no. 004989 2399 4465

June 24, 2010

Our ref: PAT052841-WO-PCT

Re: International Patent Application No: PCT/US2009/057993

Dear Sir or Madam:

In response to the Written Opinion dated December 8, 2009, the Applicant would like to file the following amendments:

I. Amendments to the claims:

New claims 1 to 15 (Attachment 1) are submitted herewith which are to replace claims 1 to 33 as originally filed:

- New claim 1 is based on original claim 1, wherein the term melt granulation has been defined on the basis of page 6§4 (herein and hereinafter we refer to pages found in the corresponding international publication WO 2010/036686);
- New claim 2 finds basis on page 3§2 and 6§4;
- New claims 3 to 5 correspond to original claims 6 to 8 respectively, which have been renumbered accordingly;
- New claims 6 to 8 correspond to original claims 20 to 22 respectively, which have been renumbered accordingly;
- New claims 9 to 15 correspond to original claims 25 to 31 respectively, which have been renumbered accordingly.

The new claims are considered to be formally admissible and are fully supported by the original specification. For convenience, an amended set of claims is enclosed showing the changes made (Attachment 2).

II. Amendments to the specification:

The Applicant also submits herewith new pages (Attachment 3) to be added on the specification. Said pages are to be inserted between original pages 43 and 44 of the



Europäisches
Patentamt

European
Patent Office

Office européen
des brevets

Einsender / Sender / Expéditeur :

Novartis International AG
Patent Department
Maureen McGee
CH-4002 Basel
Schweiz

✉ D-80293 München
☎ (+49-89) 2399-0
Tx 523 656 eprmu d
Fax (+49-89) 23 99-11 65

✉ P.B. 5818 Patentlaan 2
NL-2280 HV Rijswijk
☎ (+31-70) 340-2040
Tx 31 651 epo nl
Fax (+31-70) 340-5016

✉ D-10958 Berlin
☎ (+49-30) 25901-0
Fax (+49-30) 25901-240

**Bestätigung über den
Eingang nachgereichter
Unterlagen für Patentan-
meldungen/Patente beim
Europäischen Patentamt**

**Acknowledgement of
receipt for subsequently
filed items relating to
patent applications/patents
at the European Patent
Office**

**Accusé de réception à
l'Office européen des bre-
vets de pièces produites
postérieurement au dépôt
d'une demande de brevet/
à la délivrance d'un brevet
européen**

Datum und Ort des Eingangs sind aus
der Perforation dieser Eingangsbestäti-
gung ersichtlich
(M + Datum = Einreichungsort München;
H + Datum = Einreichungsort Den Haag;
Datum + B = Einreichungsort Berlin)

Date and place of receipt are shown by
the perforation appearing on this receipt
(M + date = Munich as place of receipt;
H + date = The Hague as place of receipt;
date + B = Berlin as place of receipt)

La date et le lieu de réception sont indi-
qués par la perforation du présent accusé
de réception
(M + date = pièces reçues à Munich;
H + date = pièces reçues à La Haye;
date + B = pièces reçues à Berlin)

Eingereichte Unterlagen

Items filed

Pièces envoyées

Anmeldungs- (und Direktions*) Nr./Patent Nr. Application (and Directorate*) No./Patent No. N° de la demande (et de la direction*)/n° du brevet	Ihr Zeichen Your reference Votre référence	ggfs. Art und Datum der Unterlagen** Nature and date of items (optional)** Nature et date des pièces (facultatif)**
1 PCT/US0009/057903	PAT052641-WO-PCT	HARD COPY PCT Demand dated
2		24 June 2010 with amended claims,
3		marked up claims, new specification
4		pages, letter and Fee Calculation Sheet
5		Copy of Fax transmittal receipt
6		dated 24 June 2010
7		
8		
9		
10		

* falls bereits bekannt

* if already known

* si déjà connu

** Der Eingang der angegebenen Unterlagen
wird bestätigt.
Enthält diese Spalte keine Eintragungen, so
wird lediglich bestätigt, daß eine Sendung
zu dem angegebenen Aktenzeichen einge-
gangen ist.

** The receipt of the items indicated is
confirmed.
If this column does not contain any entries,
it is only confirmed that an item has been
received for the indicated file.

** La réception des pièces indiquées est
confirmée.
Faut-il mention dans cette colonne, le
présent accusé de réception se rapporte à
une pièce quelconque envoyée sous la



One Health Plaza
Bldg. 101, 2nd Floor
East Hanover, NJ 07936

Pharma Intellectual Property

Fax Cover Sheet

Date: June 24, 2010

Time: 3:30 AM PM
(circle one)

Number of Pages (including cover sheet): 19

To: EPO

Phone: () _____

Location: MUNICH

Fax: () 49 89 2399 4465

CC: _____

From: Maureen McGee

Phone: (862) 778-7893

Fax: (973) 781-8064

RE: PCT/US2009/057993--- our case ref: PAT052841-WO-PCT

MESSAGE: PCT DEMAND to be filed.

CONFIDENTIALITY NOTICE

THIS FAX CONTAINS CONFIDENTIAL INFORMATION WHICH MAY BE PRIVILEGED AND IS INTENDED SOLELY FOR THE USE OF THE ABOVE-NAMED RECIPIENT(S). IT MAY BE EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF YOU ARE NOT AN INTENDED RECIPIENT(S) OR PERSON RESPONSIBLE FOR DELIVERY OF THIS FAX TO AN INTENDED RECIPIENT(S), YOU ARE HEREBY NOTIFIED THAT YOU HAVE RECEIVED THIS FAX IN ERROR AND THAT ANY REVIEW, DISSEMINATION DISCLOSURE, COPYING OR OTHER USE OF THIS FAX OR ITS CONTENTS IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS FAX IN ERROR, PLEASE NOTIFY THE SENDER IMMEDIATELY BY TELEPHONE AT ONE OF THE PHONE NUMBERS SET FORTH ABOVE AND DESTROY THIS FAX IMMEDIATELY.

From: Origin ID: MMUA (862) 770-7393
MAUREEN MCGEE
NOVARTIS
PHARMA PATENTS
ONE HEALTH PLAZA-ELDG. 161/245B
East Hanover, NJ 07936
UNITED STATES



Ship Date: 24JUN10
ActWgt: 1.0 LB
CAD: 4663216/NET3060

REF: 7605
DESC-1: Correspondence/No Customs Value
DESC-2:
DESC-3:
DESC-4:
EEI: NO EEI 30.37(a)
COUNTRY MFG: US
CARRIAGE VALUE: 0.00 USD
CUSTOMS VALUE: 0.00 USD

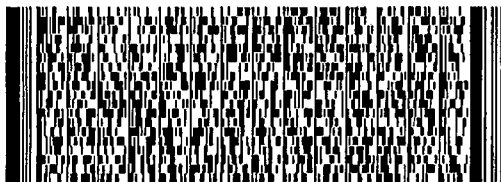
SIGN: MAUREEN MCGEE
EIN/VAT:
PKG TYPE: ENV

SHIP TO: 499923990001 BILL SENDER
EUROPEAN PATENT OFFICE
EUROPEAN PATENT OFFICE
Headquarters
Erhardstr. 27

Munich, 80298
DE

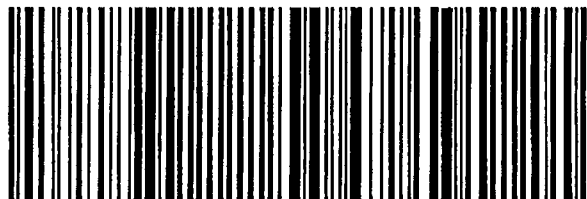
TRK# 7987 9205 6560
(6430)

AM
INTL PRIORITY



80298
-DE
CGN

X3 MUCA



CMG102739424

These commodities, technology, or software were exported from the United States in accordance with the export administration regulations. Diversion contrary to United States law is prohibited.

The Warsaw Convention may apply and will govern and in most cases limit the liability of Federal Express for loss or delay of or damage to your shipment. Subject to the conditions of the contract.

CONSIGNEE COPY - PLEASE PLACE IN POUCH

After printing this label:

1. Use the 'Print' button on this page to print your label to your laser or inkjet printer.
2. Fold the printed page along the horizontal line.
3. Place label in shipping pouch and affix it to your shipment so that the barcode portion of the label can be read and scanned.

Warning: Use only the printed original label for shipping. Using a photocopy of this label for shipping purposes is fraudulent and could result in additional billing charges, along with the cancellation of your FedEx account number.

LEGAL TERMS AND CONDITIONS OF FEDEX SHIPPING DEFINITIONS. On this Air Waybill, "we", "our", "us", and "FedEx" refer to Federal Express Corporation, its subsidiaries and branches and their respective employees, agents, and independent contractors. The terms "you" and "your" refer to the shipper, its employees, principals and agents. If your shipment originates outside the United States, your contract of carriage is with the FedEx subsidiary, branch or independent contractor who originally accepts the shipment from you. The term "package" means any container or envelope that is accepted by us for delivery, including any such items tendered by you utilizing our automated systems, meters, manifests or waybills. The term "shipment" means all packages which are tendered to and accepted by us on a single Air Waybill. **AIR CARRIAGE NOTICE.** For any international shipments by air, the Warsaw Convention, as amended, may be applicable. The Warsaw Convention, as amended, will then govern and in most cases limit FedEx's liability for loss, delay of, or damage to your shipment. The Warsaw Convention, as amended, limits FedEx's liability. For example in the U.S. liability is limited to \$9.07 per pound (20\$ per kilogram), unless a higher value for carriage is declared as described below and you pay any applicable supplementary charges. The interpretation and operation of the Warsaw Convention's liability limits may vary in each country. There are no specific stopping places which are agreed to and FedEx reserves the right to route the shipment in any way FedEx deems appropriate. **ROAD TRANSPORT NOTICE.** Shipments transported solely by road to or from a country which is a party to the Warsaw Convention or the Contract for the International Carriage of Goods by Road (the "CMR") are subject to the terms and conditions of the CMR, notwithstanding any other provision of this Air Waybill to the contrary. For those shipments transported solely by road, if a conflict arises between the provisions of the CMR and this Air Waybill, the terms of the CMR shall prevail. **LIMITATION OF LIABILITY.** If not governed by the Warsaw Convention, the CMR, or other international treaties, laws, other government regulations, orders, or requirements, FedEx's maximum liability for damage, loss, delay, shortage, mis-delivery, nondelivery, misinformation or failure to provide information in connection with your shipment is

* * * COMMUNICATION RESULT REPORT (JUN. 24. 2010 3:30PM) * * *

FAX HEADER 1: NOVARTIS P. I. P. (973) 781-8064
FAX HEADER 2:

TRANSMITTED/STORED : JUN. 24. 2010 3:21PM				
FILE MODE	OPTION	ADDRESS	RESULT	PAGE
1972 MEMORY TX		8200	OK	19/19

REASON FOR ERROR
E-1) HANG UP OR LINE FAIL
E-3) NO ANSWER
E-2) BUSY
E-4) NO FACSIMILE CONNECTION

 **NOVARTIS**
One Health Plaza
Bldg. 101, 2nd Floor
East Hanover, NJ 07936

Pharma Intellectual Property
Fax Cover Sheet

Date: June 24, 2010 Time: 3:30 AM PM
(circle one)

Number of Pages (including cover sheet): 19

To: EPO Phone: ()
Location: MUNICH Fax: () 49 89 2399 4465
CC: _____
From: Maureen McGee Phone: (862) 778-7893
Fax: (973) 781-8064

RE: PCT/US2009/057993--- our case ref: PAT052841-WO-PCT

MESSAGE: PCT DEMAND to be filed.

CONFIDENTIALITY NOTICE

THIS FAX CONTAINS CONFIDENTIAL INFORMATION WHICH MAY BE PRIVILEGED AND IS INTENDED SOLELY FOR THE USE OF THE ABOVE-NAMED RECIPIENT(S). IT MAY BE EXEMPT FROM DISCLOSURE UNDER APPLICABLE LAW. IF YOU ARE NOT AN INTENDED RECIPIENT(S) OR PERSON RESPONSIBLE FOR DELIVERY OF THIS FAX TO AN INTENDED RECIPIENT(S), YOU ARE HEREBY NOTIFIED THAT YOU HAVE RECEIVED THIS FAX IN ERROR AND THAT ANY REVIEW, DISSEMINATION, DISCLOSURE, COPYING OR OTHER USE OF THIS FAX OR ITS CONTENTS IS STRICTLY PROHIBITED. IF YOU HAVE RECEIVED THIS FAX IN ERROR, PLEASE NOTIFY THE SENDER IMMEDIATELY BY TELEPHONE AT ONE OF THE PHONE NUMBERS SET FORTH ABOVE AND DESTROY THIS FAX IMMEDIATELY.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo
5 o en combinación con otro agente activo, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, con opcionalmente uno o más excipientes de granulación, la cual es un proceso de extrusión en
10 donde la temperatura del extrudado es cuando menos la temperatura de fusión, el intervalo de fusión, la temperatura de reblandecimiento, o el intervalo de reblandecimiento del alisquireno, o de la sal del mismo, o más alta.

2. Una dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso de extrusión da como
15 resultado la conversión del alisquireno, o de la sal del mismo, hasta su forma amorfa.

3. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alisquireno se puede obtener mediante la granulación de fusión con
20 uno o más polímeros.

4. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polímero es un polímero de N-vinil-pirrolidona o de celulosa.

5. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la
25 reivindicación 4, en donde el polímero se selecciona a partir de

hidroxi-propil-metil-celulosa, hidroxi-propil-celulosa, y polivinil-pirrolidona.

6. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además valsartan, o una sal farmacéutica-
5 mente aceptable del mismo.

7. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el alisquireno, o una sal farmacéutica-mente aceptable del mismo, está físicamente separado del
10 valsartan, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones 6 ó 7, en la forma de una tableta de dos capas, la cual comprende una capa que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende
15 valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca
20 diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

10. Un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética,
25

insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a un paciente que lo necesite.

11. El uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

12. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de extraer por fusión el alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación; opcionalmente mezclar con aditivos farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente comprimir la mezcla final en una tableta.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende además el paso de agregar el granulado de un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan, antes de la compresión en una tableta.

14. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de:
- (a') extruir por fusión el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para formar un granulado de alisquireno;
 - (b') granular un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan;
 - (c') tamizar los granulados respectivos;
 - (d') opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y
 - (e') comprimir ambos granulados juntos para formar una bicapa.
15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, el cual comprende los pasos de:
- (a) mezclar el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para dar un material previamente mezclado;
 - (b) tamizar el material mezclado para dar un material cernido;
 - (c) mezclar el material tamizado para dar un material mezclado;
 - (d) extruir por fusión el material mezclado para dar un exudado;

- (e) enfriar el extrudado;
- (f) moler el extrudado enfriado;
- (g) opcionalmente mezclar el extrudado molido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado final;
- (h) opcionalmente comprimir la mezcla final para formar una tableta; y
- (i) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película con el objeto de obtener una tableta recubierta de película.

10

15

20

25

RESUMEN

La presente invención se refiere a formulaciones galénicas, en donde el ingrediente activo de alisquireno, de preferencia una sal de
5 hemi-fumarato del mismo, solo o en combinación con otro ingrediente activo, se granula por fusión, y está presente en una cantidad de más del 20 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral, así como a un proceso para la preparación de esta forma de dosificación oral sólida.

10

* * * * *

15

20

25

que se indique de otra manera, de clorhidrato 0.01M.

Medio de disolución para un pH de 6.8: Un litro de una solución acuosa regulada, ajusta a un pH de 6.8 ± 0.05 (solución reguladora de fosfato 0.05M obtenida mediante la disolución de 6.8 gramos de fosfato ácido de potasio, y 0.9 gramos de hidróxido de sodio, en 1 litro de agua desionizada).

Modalidades Preferidas:

Modalidad 1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo o en combinación con otro agente activo, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, con opcionalmente uno o más excipientes de granulación.

Modalidad 2. Una dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 1, en donde el alisquireno está presente en una cantidad del 20 por ciento o más en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Modalidad 3. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 1, en donde el alisquireno está presente en una cantidad en el intervalo del 20 al 80 por ciento, tal como del 30 al 70 por ciento, tal como del 40 al 60 por ciento, en particular del 40 al 55 por ciento, tal como del 44 al 52 por ciento en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral.

Modalidad 4. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el

alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 300 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

5 **Modalidad 5.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el alisquireno está en la forma de un hemi-fumarato del mismo, y está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, ó aproximadamente 332 miligramos por forma de dosificación unitaria.

10 **Modalidad 6.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el alisquireno se puede obtener mediante la granulación de fusión con uno o más polímeros.

15 **Modalidad 7.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 6, en donde el polímero es un polímero de N-vinil-pirrolidona o de celulosa.

20 **Modalidad 8.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 7, en donde el polímero se selecciona a partir de hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, y polivinilpirrolidona.

Modalidad 9. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 6, en donde el polímero es hidroxipropilcelulosa.

25 **Modalidad 10.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 6 a 9, en donde la

proporción del alisquireno al polímero es de 80:20 a 98:2, de preferencia de 85:15 a 96:4.

5 **Modalidad 11.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde el alisquireno está presente en una cantidad en el intervalo del 60 al 100 por ciento, tal como del 75 al 100 por ciento, tal como del 80 al 100 por ciento, por ejemplo del 85 por ciento al 100 por ciento en peso, basándose en el peso total del granulado que se puede obtener mediante granulación de fusión.

10 **Modalidad 12.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la forma de dosificación comprende adicionalmente un relleno, de preferencia en una cantidad del 12 al 45 por ciento en peso de la forma de dosificación.

15 **Modalidad 13.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 12, en donde el relleno es celulosa microcristalina.

20 **Modalidad 14.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la forma de dosificación además comprende un desintegrante, de preferencia en una cantidad del 5 al 30 por ciento en peso de la forma de dosificación.

25 **Modalidad 15.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 14, en donde el desintegrante es crospovidona.

Modalidad 16. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la forma de dosificación comprende adicionalmente un lubricante, de preferencia en una cantidad del 0.5 al 4 por ciento en peso de la forma de dosificación.

Modalidad 17. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 16, en donde el lubricante es estearato de magnesio.

Modalidad 18. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además un derrapante, de preferencia en una cantidad del 0.1 al 1.0 por ciento en peso de la forma de dosificación.

Modalidad 19. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 18, en donde el derrapante es Aerosil 200.

Modalidad 20. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 21. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la modalidad 20, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está físicamente separado del valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Modalidad 22. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las modalidades 20 ó 21, en la forma de una tableta de

dos capas, la cual comprende una capa que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

5 **Modalidad 23.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 20 a 22, en donde el valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener en la forma de un granulado, mediante compactación con rodillo.

10 **Modalidad 24.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 20 a 23, en donde el valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está presente en una cantidad en el intervalo de 75 a 350 miligramos del ácido libre por forma de dosificación unitaria.

15 **Modalidad 25.** Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad
20 vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

Modalidad 26. Un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca
25 diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica,

hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 11, a un paciente que lo necesite.

Modalidad 27. El uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades 1 a 25, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, ateroescclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

Modalidad 28. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende los pasos de extruir por fusión el alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación; opcionalmente mezclar con aditivos farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente comprimir la mezcla final en una tableta.

Modalidad 29. Un proceso de acuerdo con la modalidad 28, el cual comprende además el paso de agregar el granulado de un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan, antes de la compresión en una tableta.

Modalidad 30. Un proceso para la elaboración de una forma

de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las modalidades anteriores, el cual comprende los pasos de:

- (a') extruir por fusión el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para formar un granulado de alisquireno;
- (b') granular un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan;
- (c') tamizar los granulados respectivos;
- (d') opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y
- (e') comprimir ambos granulados juntos para formar una bicapa.

Modalidad 31. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las modalidades 28 a 30, el cual comprende los pasos de:

- (a) mezclar el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para dar un material previamente mezclado;
- (b) tamizar el material mezclado para dar un material cernido;
- (c) mezclar el material tamizado para dar un material mezclado;
- (d) extruir por fusión el material mezclado para dar un exudado;
- (e) enfriar el extrudado;

(f) moler el extrudado enfriado;

(g) opcionalmente mezclar el extrudado molido con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un material mezclado final;

5 (h) opcionalmente comprimir la mezcla final para formar una tableta; y

(i) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película con el objeto de obtener una tableta recubierta de película.

Modalidad 32. Un proceso de acuerdo con la modalidad 31,
10 en donde la temperatura del extrudado (paso d) es de 95°C o más alta, por ejemplo de 100°C o más alta, tal como de 110°C o más alta, por ejemplo de 95°C a 130°C, en particular de 100°C a 120°C, tal como de 105°C a 115°C.

Modalidad 33. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las
15 modalidades 30 a 32, en donde todo el proceso es un proceso continuo.

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral sólida que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, solo
5 o en combinación con otro agente activo, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede obtener mediante granulación de fusión, con opcionalmente uno o más excipientes de granulación, la cual es un proceso de extrusión en donde la temperatura del extrudado es cuando menos la temperatura
10 de fusión, el intervalo de fusión, la temperatura de reblandecimiento, o el intervalo de reblandecimiento del alisquireno, o de la sal del mismo, o más alta.

2. Una dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el proceso de extrusión da como
15 resultado la conversión del alisquireno, o de la sal del mismo, hasta su forma amorfa.

3. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el alisquireno se puede obtener mediante la granulación de fusión con
20 uno o más polímeros.

4. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 3, en donde el polímero es un polímero de N-vinil-pirrolidona o de celulosa.

5. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la
25 reivindicación 4, en donde el polímero se selecciona a partir de

hidroxi-propil-metil-celulosa, hidroxi-propil-celulosa, y polivinil-pirrolidona.

6. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la forma de dosificación comprende además valsartan, o una sal farmacéutica-
5 mente aceptable del mismo.

7. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la reivindicación 6, en donde el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, está físicamente separado del
10 valsartan, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con las reivindicaciones 6 ó 7, en la forma de una tableta de dos capas, la cual comprende una capa que comprende alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y una capa que comprende
15 valsartan, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

9. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca
20 diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

10. Un método para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética,
25

insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, cuyo método comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, a un paciente que lo necesite.

11. El uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, aterosclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

12. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de extraer por fusión el alisquireno o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación; opcionalmente mezclar con aditivos farmacéuticamente aceptables; y opcionalmente comprimir la mezcla final en una tableta.

13. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 12, el cual comprende además el paso de agregar el granulado de un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan, antes de la compresión en una tableta.

14. Un proceso para la elaboración de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, el cual comprende los pasos de:

5 (a') extruir por fusión el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para formar un granulado de alisquireno;

(b') granular un ingrediente activo adicional, por ejemplo valsartan;

(c') tamizar los granulados respectivos;

10 (d') opcionalmente mezclar los granulados respectivos con los excipientes de la fase externa; y

(e') comprimir ambos granulados juntos para formar una bicapa.

15 15. Un proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, el cual comprende los pasos de:

(a) mezclar el alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y opcionalmente uno o más excipientes de granulación, para dar un material previamente mezclado;

20 (b) tamizar el material mezclado para dar un material cernido;

(c) mezclar el material tamizado para dar un material mezclado;

25 (d) extruir por fusión el material mezclado para dar un exudado;

(e) enfriar el extrudado;

(f) moler el extrudado enfriado;

(g) opcionalmente mezclar el extrudado molido con uno
o más excipientes farmacéuticamente aceptables para formar un
5 material mezclado final;

(h) opcionalmente comprimir la mezcla final para
formar una tableta; y

(i) opcionalmente aplicar un recubrimiento de película
con el objeto de obtener una tableta recubierta de película.

10

15

20

25

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2009/057993

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. A61K9/20 A61K31/165 A61K31/41

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2008/061622 A1 (NOVARTIS AG [CH]; STOWASSER FRANK [DE]; MONNIER STEPHANIE [FR]) 29 May 2008 (2008-05-29) page 1, line 1 - line 5 page 15, line 17 - page 16, line 19 page 17, line 24 - page 18, line 2 page 18, line 24 - page 18, line 16 page 21, line 16 - page 22, line 5 page 25, line 10 - page 27, line 2 page 31, line 24 - page 33, line 31 examples 12, 13 ----- -/--	1-33

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

C document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

O document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

I document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

S document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 November 2009

Date of mailing of the international search report

08/12/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2200 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Girò, Annalisa

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2009/057993

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2006/018960 A1 (RIGASSI-DIETRICH PETRA G [CH] ET AL) 26 January 2006 (2006-01-26) paragraph [0002] paragraph [0014] - paragraph [0018] paragraph [0067] - paragraph [0091] examples claims	1-33
X,P	WO 2009/045795 A2 (NOVARTIS AG [CH]; ALTENBURGER RALF [DE]; BABIOLE SAUNIER MAGGY [FR]; B) 9 April 2009 (2009-04-09) page 1, line 1 - page 2, line 4 page 4, line 11 - line 22 page 10, line 17 - page 11, line 5 page 12, line 18 - line 21 page 18, line 23 - page 27, line 12 page 28, line 3 - line 3 page 29, line 6 - line 14 examples 1.3-1.5 claims	1-33
X,P	EP 1 972 335 A1 (KRKA [SI]) 24 September 2008 (2008-09-24) paragraph [0009] - paragraph [0016] paragraph [0019] - paragraph [0032] paragraph [0037] - paragraph [0041] paragraph [0050] - paragraph [0053] examples 1-17,24 claims	1-33
X,P	WO 2009/040427 A1 (NOVARTIS AG [CH]; WOLF MARIE-CHRISTINE [FR]; RIGASSI-DIETRICH PETRA GI) 2 April 2009 (2009-04-02) page 1 - pages 1-6 page 4, line 4 - page 5, line 11 page 8, line 4 - line 7 page 9, line 9 - page 10, line 22 page 14, line 23 - line 26 page 16, line 8 - page 18, line 23; example 1	1-33
A	AZIZI M ET AL: "PHARMACOLOGIC DEMONSTRATION OF THE SYNERGISTIC EFFECTS OF A COMBINATION OF THE RENIN INHIBITOR ALISKIREN AND THE AT1 RECEPTOR ANTAGONIST VALSARTAN ON THE ANGIOTENSIN II-RENIN FEEDBACK INTERRUPTION" JOURNAL OF THE AMERICAN SOCIETY OF NEPHROLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 15, no. 12, 1 December 2004 (2004-12-01), pages 3126-3133, XP008058615 ISSN: 1046-6673 the whole document	1-33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2009/057993

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2008061622	A1	29-05-2008	AR 063560 A1	04-02-2009
			AU 2007323465 A1	29-05-2008
			CA 2668828 A1	29-05-2008
			CL 31942007 A1	13-06-2008
			EC SP099385 A	31-07-2009
			EP 2079463 A1	22-07-2009
			KR 20090083918 A	04-08-2009
US 2006018960	A1	26-01-2006	NONE	
WO 2009045795	A2	09-04-2009	AR 066168 A1	29-07-2009
			PE 06542009 A1	27-06-2009
EP 1972335	A1	24-09-2008	WO 2008116601 A2	02-10-2008
WO 2009040427	A1	02-04-2009	NONE	

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -

103

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 11 - 0027434
	Bogotá D.C., Marzo 25 de 2011 - 16:23:15	

RECIBIDO DE : OLARTEPAISBECK

NI 930.122.870

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VE. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	418332633	25/03/2011	6.026.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT. PENTISTICO	CONCEPTO	Vc. UNIDITARIO	Vc. CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
		<u>\$571.000.00</u>	
		=====	

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE***

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-036970- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:13:05 Dep. 2020 DIR. NUEVASOR
 Tra. 11 PATENTE IYII Evs: 379 FASE NACIONAL II
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 103

Sede Central: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3, 4, 5 y 10 Bogotá, D.C. - Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5370000 Fax: (571) 5370264 Línea: 013000-910165 Call Center: (571) 6513240

Marzo 25 de 2011 - 16:23:16



No. 11-036970- -00000-0000

Fecha: 2011-03-25 17:13:05 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIVII Eve. 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACIÓN Folios: 103

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO

- ☐ Indicación que se solicita una patente.
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Descripción de la invención
- ☐ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
- Completa ☐ Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

- ☒ Indicación que se solicita una PCT
- ☒ Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
- ☒ Dibujos de ser estos pertinentes
- ☒ Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
- Completa ☒ Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita Diseño industrial
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

- ☐ Indicación que se solicita un esquema de trazado
- ☐ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
- ☐ Representación gráfica de un esquema de trazado
- ☐ Comprobante de pago de las tasas establecidas
- Completa ☐ Incompleta ☐



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 036970
	Solicitud internacional	PCT/US2009/057993
	Fecha inicio fase nacional	24/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	08210

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal f) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha
adpa11

20 MAYO 2019



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)

CLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO

Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	11 036970
	Solicitud internacional	PCT/US2009/057993
	Fecha inicio fase nacional	24/04/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	Nº 08211

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 0 MAYO 2011
adpa11