

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-095153-00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:49:02

Tra. 11 PATENTE I/II

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR.

Eve: 379 FASE NACIONAL II

Folios: 85



Industria y Comercio  
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  
INVENTARIO

PCT

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

11-95153

SOLICITUD DIVISIONAL

DE PATENTE DE

INVENCION

TITULO: FORMULACIONES GALÉNICAS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS.

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 28 de julio de 2011

P2011/000131

28-08-2011  
No. 8



No. 11-095153- -00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

## PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

## PATENTE PCT

## ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2011/000131

## SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☐

Capítulo I.

☒

Capítulo II.

2

SOLICITANTE  
(71)Nombre: NOVARTIS AGDirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 BaselNacionalidad o Domicilio: SuizaLugar de Constitución: Suiza

Teléfono: \_\_\_\_\_

Fax: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número \_\_\_\_\_

REPRESENTANTE  
O APODERADONombre: CARLOS R. OLARTEDirección: Diagonal 34 No 5-28 Bogotá D.C.Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799E-mail: office@olartemoure.com

## IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐C.E. ☐ Otro ☐

Cual \_\_\_\_\_

Número 79782747Bta  
TP 74.295INVENTOR (ES)  
(72)Nombre: 1) Sabine,DESSET-BRETHES; 2) Stefan HIRSCH.Dirección: 1) y 2) Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel, Suiza.Nacionalidad o Domicilio: 1) Francesa; 2) Alemana.

5

## PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/EP2010/050886Fecha Enero 27, 2010Publicación Internacional No. WO 2010/086312Fecha Agosto 05, 2010

6

Título (54) FORMULACIONES GALÉNICAS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS.Clasificación Internacional (51) A61K 9/14; A61K 9/20; A61K 9/28; A61K 9/48;  
A61K 9/00; A61K 31/165.

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Enero 28, 2009

(31) Número de  
Solicitud

09151496.8

9

Comprobante de pago No. 11-Fecha Julio de 2011

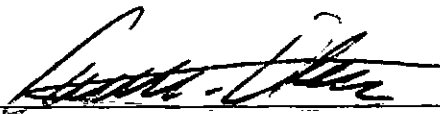
☐ **ANEXOS**

- ☒ 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. **VER EXP. 08-102.832.**
- ☒ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante. **Declaración E. 4.17**
- ☐ 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 R. OLARTE

FIRMA:   
C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

**SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO**

NIT : 800.176.089-2

- / -



**Industria y Comercio**  
SUPERINTENDENCIA

**RECIBO DE CAJA**

**No. 11 - 0072515**

Bogotá D.C., Julio 28 de 2011 - 16:19:28

RECIBIDO DE : OLARTE MOURE & ASOCIADOS

NI 830.122.870

\*\*\* Soporte del Pago \*\*\*

| TIPO PAGO    | BANCO           | CUENTA    | No. PAGO  | FECHA PAGO | VR. PAGO     |
|--------------|-----------------|-----------|-----------|------------|--------------|
| CONSIGNACION | BANCO DE BOGOTA | 062754387 | 408382181 | 28/07/2011 | 4.695.000.00 |

\*\*\* Conceptos Pagados \*\*\*

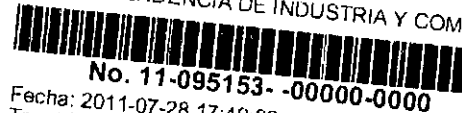
| CANT. | RENTISTICO              | CONCEPTO                                   | Vr. UNIDITARIO | Vr. CONCEPTO        |
|-------|-------------------------|--------------------------------------------|----------------|---------------------|
| 1     | 50005-01-01 SOLICITUDES | 1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN | 571.000.00     | 571.000.00          |
|       |                         |                                            |                | <b>\$571.000.00</b> |

**SON: \*\*QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE\*\*\***

Responsable: \_\_\_\_\_

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. \_\_\_\_\_

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



**No. 11-095153- -00000-0000**

Fecha: 2011-07-28 17:49:02      Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTE IYII      Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION      Folios: 85

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: [www.sic.gov.co](http://www.sic.gov.co) e-mai: [info@sic.gov.co](mailto:info@sic.gov.co) Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Julio 28 de 2011 - 16:19:29

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 Raisbeck 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 Riehen, 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

4

---

**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

El suscrito,  
NOVARTIS AG

domiciliado en

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.

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 Canonica

  
Pascal Traub

6

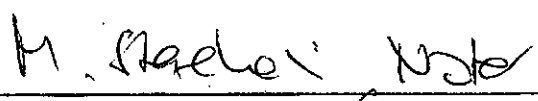
### Attestation

- 1 On this date, the 30<sup>th</sup> (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 Riehen, 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 30<sup>th</sup> (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six)

  
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 5<sup>th</sup>, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by H. Staheli

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

4. and certified by the seal of the Basel-Stadt

Certified 22. Aug. 2006

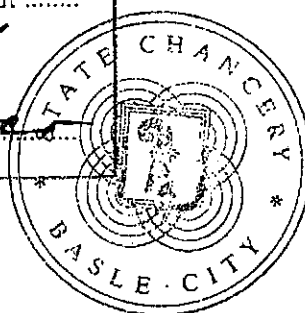
5. in Basel (Bâle) 6. on .....

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

8. no. 20991/18584

9. Seal/stamp: 10. Signature: Fischer

Heidi Fischer



7

PCT REQUEST

Print Out (Original in Electronic Form)

|               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                             |
|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| VIII-2-1      | <b>Declaration: Entitlement to apply for and be granted a patent</b><br>Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent (Rules 4.17(ii) and 51bis.1(a)(ii)), in a case where the declaration under Rule 4.17(iv) is not appropriate:<br>Name (LAST, First) | <b>In relation to this international application</b><br><br><b>NOVARTIS AG is entitled to apply for and be granted a patent by virtue of the following:</b> |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from DESSET-BRÈTHES, Sabine to NOVARTIS AG, dated 13 January 2010 (13.01.2010)                                                                |
| VIII-2-1(i v) |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | an assignment from HIRSCH, Stefan to NOVARTIS AG, dated 11 January 2010 (11.01.2010)                                                                        |

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

(19) World Intellectual Property Organization  
International Bureau



(43) International Publication Date  
5 August 2010 (05.08.2010)

(10) International Publication Number  
**WO 2010/086312 A1**

(51) International Patent Classification:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2010/050886

(22) International Filing Date:

27 January 2010 (27.01.2010)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

09151496.8 28 January 2009 (28.01.2009) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): NO-VARTIS AG [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): DESSET-BRÈTHES, Sabine [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH). HIRSCH, Stefan [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basel (CH).

(74) Agent: GRAFF, Alan; Novartis Pharma AG, Patent Department, CH-4002 Basel (CH).

(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, 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, 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, TH, 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, KE, 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, GB, GR, HR, 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, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declarations under Rule 4.17:

— as to applicant's entitlement to apply for and be granted a patent (Rule 4.17(ii))

Published:

— with international search report (Art. 21(3))

— before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments (Rule 48.2(h))

(54) Title: GALENIC FORMULATIONS OF ORGANIC COMPOUNDS

(57) Abstract: The present application relates to a solid unit dosage form for oral administration in form of a tablet having a core and an outer coating, wherein - the core of said tablet comprises a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and - the outer coating is in form of a film-coat which has taste masking properties and/or a controlled release functionality. Preferably, the core tablet is part of a multiparticulate system, particularly a minitab. The solid oral dosage form is particularly suitable for pediatric use.

WO 2010/086312 A1

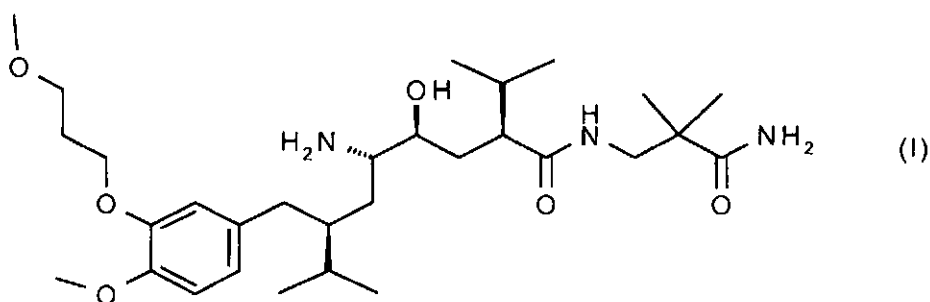
Galenic Formulations of Organic Compounds

The present invention relates to a solid oral dosage form comprising an orally active renin inhibitor, Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, particularly, a hemi-fumarate salt thereof, as the active ingredient in a suitable carrier medium and an outer coating in the form of a film-coat. In particular, the present invention provides a solid oral dosage form comprising Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, particularly, a hemi-fumarate salt thereof, alone or in combination with another active agent, for use in the treatment of a disease or condition in a pediatric population and/or in patients which encounter problems with swallowing as a result of a disease or because of age. The present invention also relates to the processes for the preparation of said solid oral dosage form and to the use thereof as a medicament.

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, particularly 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 and is also well tolerated. Aliskiren in form of the free base is represented by the following formula



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.

No studies in children with hypertension have been conducted with Aliskiren as monotherapy or in combination with other antihypertensive agents to date. Since Aliskiren is the first of a new class of antihypertensive agents, (Daugherty et al., 2008) it offers potential benefit compared to other current therapies available for children 0.5-17 years of age with hypertension.

As the prevalence of hypertension in children increases (Sorof, et al 2004), treatment alternatives to those currently available will be of increasing significance. Aliskiren may be particularly important in children 6-17 years of age with essential hypertension since Aliskiren has been shown to be of comparable efficacy in obese adult patients compared to those of normal body mass index (BMI). (Jensen, et al 2008) Obesity is thought to be a major contributor to essential hypertension in school age children and adolescents (Weinberger, et al 2008).

Hypertension in children, although less prevalent than hypertension in adults, represents an unmet medical need since pediatric patients with hypertension combined with renal dysfunction, cardiac disease or diabetes are more likely to require therapy with pharmacological agents. In addition, the increasing prevalence of obesity in school-age children and adolescents, worldwide, underlies the growing burden of pediatric hypertension (Weinberger, et al 2008). This is further complicated by the lack of pediatric dosing recommendations supported by controlled randomized clinical trials and age-appropriate pediatric drug formulations.

Currently available agents include ACE inhibitors, calcium channel blockers,  $\beta$  blockers and ARBs. A recent survey review of 438 North American pediatric nephrologists indicated that most used angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), followed by calcium-channel blockers (47% and 37%, respectively), in the first-line treatment of primary hypertension.

Beta-blockers were used as a first-line agent by only 7% of respondents, but in second-line therapy by 17% (Chesney and Jones 2007). Diuretics, such as hydrochlorothiazide (HCTZ) have also been used in the treatment of hypertension in pediatric patients; however, no controlled pediatric hypertension studies have been done with HCTZ, thus far.

New antihypertensive treatment options such as Aliskiren may help physicians to address some of the issues cited above in adults. To date, there have been no studies with Aliskiren for the treatment of hypertension in children; a drug which offers a different mechanism of action and thus would have the potential to provide a treatment alternative for hypertensive children 0.5-17 years of age.

In pediatric use, oral administration of pharmaceutical agents in form of solutions, powders granules or tablets or film-coated tablets or capsules has certain advantages over alternative administration forms such as parenteral administration, i.e. i.v. or i.m. administration. Diseases requiring treatment with painful injectable formulations are considered to be more serious than those conditions which can be treated with oral dosage forms. However, the major advantage with oral formulations is held to be their suitability for self administration whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

The marketed Aliskiren is available in an oral dosage form as an immediate release film-coated tablet down to strength of 150mg. This is a non-divisible, round tablet with approx. 11mm diameter and approx. 4mm thickness and thus does not fulfill the requirements of a pediatric formulation in terms of strength, dosing flexibility, patient acceptability (swallow ability) and size.

Also the physical-chemical properties and the extremely bitter taste of the drug substance precludes the development of a liquid or oral formulation which is standard of care for children 0.5-17 years of age.

It is, therefore, an unmet need to develop and provide a treatment regime for treating hypertension in children and further a pediatric formulation of Aliskiren that does away with the deficiencies of the marketed Aliskiren immediate release film-coated tablet in terms of a pediatric application, that is a formulation that has the size, dosing flexibility and taste required for an application in children and maintains a bioavailability comparable to the marketed drug product.

However, most of the commonly used pediatric formulations which are appropriate for children, such as syrups and other liquid formulations, are not called for due to the physical-chemical properties and the extremely bitter taste of Aliskiren, which prohibit the

development of such commonly used pediatric formulations. It was found, for example, that it was not feasible to develop liquid formulations of Aliskiren, because no sweeteners and/or flavors and/or viscosity modifiers could be identified that provided a sufficient taste masking to achieve a taste that is acceptable for children. The development of a liquid formulation, e.g. in form of a suspension with less bitter taste, was further prevented due to the very high water solubility (>350g/l between pH 1 and 8) of the Aliskiren compound. Furthermore, a previous clinical study had shown that the bioavailability of liquid Aliskiren formulation was lower than that of the solid oral forms.

Also coated powder or coated granules for reconstitution were not considered suitable since the expected high amounts of polymer required to achieve taste-masking with the high surface area would not have been acceptable for pediatric use in the proposed age groups. Further, the physical-chemical properties of Aliskiren also do not favor coated powder or coated granules due to the high hygroscopic nature of the compound.

This high hygroscopicity of Aliskiren would argue against the development of a drug product/formulation with such a high surface area because of the moisture uptake and its impact on stability, which was already shown to be a problem for the marketed Aliskiren film coated tablet formulations bound for adult population.

Further, film-coated pellets layered with Aliskiren were also not considered to be suitable as a dosage form, because the drug substance changed its polymorphic behavior to amorphous which may have detrimental effect on drug product stability.

Also the preparation of oral formulations in form of tablets in a reliable and robust way was known to be technically difficult.

One of these difficulties is caused, for example, by the needle shaped crystal habit of Aliskiren, which has a negative influence on the bulk properties of the drug substance, e.g., flow properties and bulk density. The compression behavior of the drug substance is poor, leading to weak interparticulate bonds and polymorphism changes under pressure. Aliskiren has a strong elastic component that also leads to weakening of interparticulate bonds. The drug substance quality is variable with effect on the processability of a tablet, e.g., particle size distribution, bulk density, flowability, wetting behavior, surface area and sticking tendency.

Moreover, Aliskiren is highly hygroscopic. In contact with water, the drug substance polymorphism changes to an amorphous state, which shows inferior stability compared to

the crystalline state. The combination of these hurdles makes a standard tablet manufacturing process extremely difficult.

Direct compression is not a feasible option for routine production of Aliskiren because of, e.g., the needle shaped particle structure, the poor flowability with resulting processability problems and dose uniformity problems.

Another dosage form sometimes considered for pediatric use are formulations in form of minitables, which may be provided with or without small amount of soft food, e.g. pudding or mashed vegetables. However, the combination of the above summarized technical difficulties makes a standard tablet manufacturing process for the production of minitables such as that described in WO2005/089729 extremely difficult. Due to these technical difficulties this option was also not expected to lead to an acceptable result.

Irrespective of the technical difficulties in the formulation of Aliskiren, suitable process adaptations were developed within the scope of the present invention in the production of minitables, which made it possible to overcome the many technical difficulties and to provide a solid unit dosage form of Aliskiren for oral administration in form of a minitab having a core and an outer coating, wherein:

- the core of said tablet comprises a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
- the outer coating is in form of a film-coat which has taste masking properties and/or a controlled release functionality, particularly a film-coat that is capable of masking the bitter taste of the Aliskiren compound.

In particular, the present invention provides a solid unit dosage form of Aliskiren for oral administration in form of coated minitables as an age-appropriate pediatric formulation, meeting the technical, administration and pharmacokinetic requirements.

The unit dosage form according to the present invention is not restricted to an application in children but can generally be used, for example, in patients with difficulties in swallowing due to a disease or age of the patient.

In one embodiment of the invention, a solid unit dosage form as described herein above is provided, wherein said minitab has a size of between 1 mm and 3 mm, particularly of between 1.25 mm and 2.5 mm, but particularly of between 1.5 mm and 2.5 mm.

In one embodiment of the invention, the minitab has a size of 2 mm.

In one embodiment of the invention, a solid unit dosage form in form of a minitab as described herein above is provided, wherein said minitab contains the active agent

consisting entirely of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof in an amount ranging from about between 2 mg to about 4 mg of the free base per unit dosage form, particularly from about between 2.5 mg and 3.5 mg of the free base per unit dosage form.

In one embodiment of the invention, the minitabket contains 3.125 mg Aliskiren or a pharmaceutically acceptable salt thereof/tablet.

In one embodiment of the invention, a solid unit dosage form as described herein above is provided, wherein said film-coat has a controlled release functionality.

In one embodiment of the invention, said film-coat has a pH-dependent release profile.

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat leads to an *in vitro* dissolution of Aliskiren of about 75% or less after 10 minutes, of about 96% or less after 20 minutes and of about 98% or less after 30 minutes, at a pH of about 2 (variant A).

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat leads to an *in vitro* dissolution of Aliskiren of about 70% or less after 10 minutes, of about 95% or less after 20 minutes and of about 98% or less after 30 minutes, at a pH of about 4.5 (variant A).

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat leads to an *in vitro* dissolution of Aliskiren of about 4% or less after 10 minutes, of about 32% or less after 20 minutes and of about 70% or less after 30 minutes, at a pH of about 6.8 (variant A).

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat comprises a basic butylated methacrylate copolymer as the film forming agent.

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat comprises an ethylcellulose aqueous dispersion as the film forming agent and, optionally, a hypromellose as a pore forming agent in the film forming agent.

In one embodiment, a solid unit dosage form according to the invention and as described herein is provided, wherein said film-coat comprises an ammonium methacrylate copolymer, particularly an ammonium methacrylate copolymer type A and/or an ammonium methacrylate copolymer Type B as the film forming agent.

In one embodiment, a solid unit dosage form is provided, for oral administration comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt

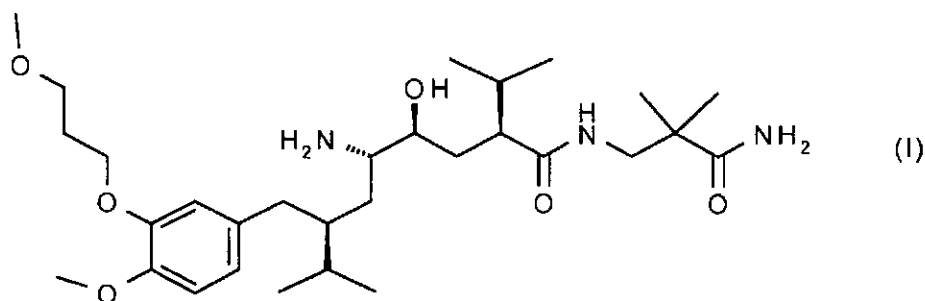
thereof, particularly, a hemi-fumarate salt thereof, for use in the treatment of a disease or condition in a pediatric population, but particularly a solid oral dosage form according to the invention and as described herein.

In one embodiment, a solid unit dosage form is provided, for use in 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, but particularly a solid oral dosage form according to the invention and as described herein.

#### Definitions:

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.

The term "Aliskiren," refers to a compound represented by the following formula



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.

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, hydrogen sulfate, orotate or nitrate, most preferably a hemi-fumarate thereof.

As described above, most preferred is the hemi-fumarate salt thereof which is specifically disclosed in EP 678503 A as Example 83.

12

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

The term "release" as used herein refers to a process by which the pharmaceutical oral dosage form is brought into contact with a fluid and the fluid transports the drug(s) outside the dosage form into the fluid that surrounds the dosage form. The combination of delivery rate and delivery duration exhibited by a given dosage form in a patient can be described as its in vivo release profile. The release profiles of dosage forms may exhibit different rates and durations of release and may be continuous. Continuous release profiles include release profiles in which one or more active ingredients are released continuously, either at a constant or variable rate.

For the purposes of the present application, an immediate release formulation is a formulation showing a release of the active substance(s), which is not deliberately modified by a special formulation design or manufacturing method.

For the purposes of the present application, a "modified release formulation" is a formulation showing a release of the active substance(s), which is deliberately modified by a special formulation design or manufacturing method. This modified release can be typically obtained by delaying the time of release of the active ingredient. Typically for the purposes of the present invention, a modified release refers to a release delayed by 30-60 mins.

The term "time delay" as used herein refers to the period of time between the administration of a dosage form comprising the composition of the invention and the release of the active ingredient from a particular component thereof.

The term "lag time" as used herein refers to the time between the release of the active ingredient from one component of the dosage form and the release of the active ingredient from another component of the dosage form.

The term "disintegration" as used herein refers to a process where the pharmaceutical oral dosage form, 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.

The term "dissolution" as used herein refers to a process by which a solid substance, here the active ingredient, is dispersed in molecular form in a medium. The dissolution rate of the active ingredient of the pharmaceutical oral dosage form of the invention is defined by the amount of drug substance that goes in solution per unit time under standardized conditions of liquid/solid interface, temperature and solvent composition. The dissolution rate is measured by standard methods known to the person skilled in the art, see the harmonized procedure set forth in the pharmacopeias USP <711> and EP 2.9.3 and JP. For the purposes of this invention, the test is for measuring the dissolution of the individual active ingredient is performed following pharmacopeia USP <711> at pH 2.0 using a basket method at 100 rpm (rotations per minute). The dissolution medium is preferably a buffer, typically a phosphate buffer, especially one as described in the example "Dissolution Test". The molarity of the buffer is preferably 0.1 M.

The term "minitablets" within the scope of this application denotes small tablets with an overall weight of approximately 2 to 30 mg, e.g. approximately 4 to 9 mg, e.g. approximately 7 mg, in their uncoated form. Minitablets are a specific form of multiparticulates as defined herein. They can be prepared as described herein, including preparation from other, smaller multiparticulates, such as particles, granules or beads. The minitablets may have any shape known to the skilled person for tablets, e.g. round e.g. with a diameter of about 1.25 to 3 mm; cylindrical e.g. having a convex upper face and convex lower face and e.g. with a cylindrical diameter and height independently of each other are from 1 to 3 mm; or biconvex minitablets e.g. whose height and diameter are approximately equal and are from 1.25 to 3 mm.

The core of the minitablet according to the invention may comprise 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 "Lexikon der Hilfsstoffe," 4th Edition, ECV Aulendorf 1996, which is incorporated herein by reference. These include, but are not limited to, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilizing agents, fillers or diluents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof,

as an active agent, and a filler as an additive. Further additives include, but are not limited to, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilizing agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined above.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler and a disintegrant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, lubricants, glidants, stabilizing agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant and a lubricant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, glidants, stabilizing agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, stabilizing agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active agent, and a filler, a disintegrant, a lubricant, a glidant and a binder as additives. Further additives include, but are not limited to, stabilizing agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking agents and the like. The amounts of the active ingredient and further additives are preferably those as defined herein above.

One or more of these additives can be selected and used by a person skilled in the art having regard to the particular desired properties of the solid oral dosage form by routine experimentation and without any undue burden.

In one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive a filler or a diluent such as, for example, confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, starches, e.g., potato starch, wheat starch, corn starch, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC), powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc. preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL. A most preferred filler is microcrystalline cellulose, in particular, having a density of about  $0.45\text{g/cm}^3$ , e.g., AVICEL.

As disintegrants one can particularly mention 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 (CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PRIMOJEL and EXPLOTAB). A most preferred disintegrant is CROSPVIDONE.

As lubricants one can mention in particular Mg stearate, aluminum (Al) or Ca stearate, PEG 4000 to 8000 and talc, hydrogenated castor oil, stearic acid and salts thereof, glycerol esters, Na-stearyl fumarate, hydrogenated cotton seed oil and others. A most preferred lubricant is Mg stearate.

As glidants one can mention in particular colloidal silica, such as colloidal silicon dioxide, e.g., AEROSIL, magnesium (Mg) trisilicate, powdered cellulose, starch, talc and tribasic calcium phosphate or combinations of these with fillers or binders, e.g., silicified microcrystalline cellulose (PROSOLV). A most preferred glidant is colloidal silicon dioxide (e.g. AEROSIL 200).

As binders for wet granulation, one can particularly mention polyvinylpyrrolidones (PVP), e.g., PVP K 30, HPMC, e.g., viscosity grades 3 or 6 cps, and polyethylene glycols (PEG), e.g., PEG 4000. A most preferred binder is PVP K 30.

Hence, in one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive a filler, particularly microcrystalline cellulose.

In one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant, particularly microcrystalline cellulose and Crospovidone.

In one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler and a disintegrant, a lubricant, particularly microcrystalline cellulose, Crospovidone and magnesium stearate.

In one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant and a lubricant, a glidant, particularly microcrystalline cellulose, Crospovidone, magnesium stearate and colloidal silicon dioxide.

In one embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant, a binder, particularly microcrystalline cellulose, Crospovidone, magnesium stearate, colloidal silicon dioxide and Povidone.

In particular, the cores of the minitabulet according to the present invention and as described herein may be compressed from a mixture of the same granulate as the SPP100 marketed formulation of Aliskiren and an outer or external phase, particularly an external phase comprising a higher amount of magnesium stearate and no superdisintegrant compared to the reference marketed formulation.

The amount of each type of additive employed, e.g., glidant, binder, disintegrant, filler or diluent and lubricant or film coat may vary within ranges conventional in the art. Thus, for example, the amount of lubricant may vary within a range of from 0.2 to 5% by weight, in particular, for Mg stearate from 1.0% to 3.0% by weight, e.g., from 1.5% to 2.5% by weight; the amount of binder may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 2.5% to 4.5% by weight; the amount of disintegrant may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 3% to 5% by weight; the amount of filler or diluent may vary within a range of from 0 to about 80% by weight, e.g., from 20 to 50% by weight; whereas the amount of glidant may vary within a range of from 0 to about 5% by weight, e.g. from 0.4 to 1.0% by weight; and the amount of film coat may vary within a range of 0 to 5 mg/cm<sup>2</sup>, e.g. 0.4 mg/cm<sup>2</sup> to 0.7 mg/cm<sup>2</sup>.

It is a characteristic of the present solid oral dosage forms that they contain only a relatively small amount of additives given the high content of the active agent. This enables the production of physically small unit dosage forms. The total amount of additives in a given uncoated unit dosage may be about 65% or less by weight based on the total weight of the solid oral dosage form, more particularly about 60% or less. Preferably, the additive content is in the range of about 35% to 58% by weight, more particularly, the additive content ranges from about 50% to about 56% by weight based on the hemifumarate.

A preferred amount of a filler in the tablet core, especially of microcrystalline cellulose, ranges from about 30% to 40%, particularly from about 33% to 40%, by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a binder in the tablet core especially of Povidone, ranges from about 2.5% to 4.5%, particularly from about 3% to 4%, by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a disintegrant in the tablet core, especially of CROSPVIDONE, ranges from about 3% to 5%, particularly from about 3.5% to 4.5%, by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a glidant in the tablet core, especially of colloidal silicon dioxide, ranges from about 0.4 to 1.0%, particularly from about 0.6% to 0.9%, by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a lubricant in the tablet core, especially of Mg stearate, ranges from about 1.5% to 3%, particularly from about 1.5% to 2.5% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a film coat ranges from about 0.4 mg/cm<sup>2</sup> to 0.7 mg/cm<sup>2</sup> per unit dosage form.

Preferred amounts of Aliskiren and additives are further shown in the illustrative examples.

The absolute amounts of each additive and the amounts relative to other additives is similarly dependent on the desired properties of the solid oral dosage form and may also be chosen by the skilled artisan by routine experimentation without undue burden. For example, the solid oral dosage form may be chosen to exhibit accelerated and/or delayed release of the active agent with or without quantitative control of the release of active agent.

In a specific embodiment of the invention, microcrystalline cellulose is used as a filler/binder; Crospovidone as an disintegrant, Povidone as a filler/binder, ethanol with 5% isopropanol as a granulation liquid, which may later be removed during processing, Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide as a glidant and magnesium stearate as the lubricant, particularly in a concentration a shown in the illustrative examples.

In particular, the magnesium stearate in the external phase may be present in a concentration range of between about 1.5% to 3%, particularly from about 1.5% to 2.5% by weight per unit dosage form.

The cores of the minitabket according to the present invention and as described herein may be coated with a coating, wherein said coating may serve to mask the bitter taste of the

drug substance and therefore improve patient compliance and/or to control the release of the Aliskiren active compound *in vitro* and *in vivo*.

The solid oral dosage forms according to the present invention may, therefore, also be provided in the form of coated tablets or dragées, particularly of film-coated tablets or dragées, in which case the solid oral dosage form is provided with a coating typically a polymer like HPMC, PVP or the like, sugar, shellac or other film-coating entirely conventional in the art. Attention is drawn to the numerous known methods of coating employed in the art, e.g., spray coating in a fluidized bed, e.g., by the known methods using apparatus available from Aeromatic, Glatt, Wurster or Hüttlin, in a perforated pan coater, e.g., by the known methods using apparatus from Accela Cota, Glatt, Driam or others, or other methods conventional in the art. The additives commonly used in confectioning may be employed in such methods.

In one variant the minitabets are coated with a taste-masking material, e.g. a polyacrylate, preferably an Eudragit<sup>R</sup> such as Eudragit<sup>R</sup>-E or Eudragit<sup>R</sup>-RD100 or -RS/RL (see Handbook of Pharmaceutical Excipients, loc. cit. hereafter, p. 362), especially Eudragit<sup>R</sup>-E.

Suitable coating materials for the compositions of the invention include polyacrylates, especially polymethacrylates, preferably:

1. a) a copolymer formed from monomers selected from methacrylic acid, methacrylic acid esters, acrylic acid and acrylic acid esters;
2. b) a copolymer formed from monomers selected from butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl)methacrylate and methyl methacrylate; or
3. c) a copolymer formed from monomers selected from ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride;

more preferably those mentioned in 2.b), e.g. those available from Evonik under the trademark Eudragit<sup>R</sup>;

Especially preferred polyacrylic polymers are:

1. 1) the 1:1 copolymers formed from monomers selected from methacrylic acid and methacrylic acid lower alkyl esters, such as the 1:1 copolymers formed from methacrylic acid and methyl methacrylate available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> L, e.g. Eudragit<sup>R</sup> L100, and the 1:1 copolymer of methacrylic acid and acrylic acid ethyl ester available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> L100-55;

2. 2) the 1:2:1 copolymer formed from butyl methacrylate, (2-dimethylaminoethyl)-methacrylate and methyl methacrylate available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> E; and
3. 3) the 1:2:0.2 copolymer formed from ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> RL; or the corresponding 1:2:0.1 copolymer available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> RS; or the 1:2:0.2 copolymer formed from ethyl acrylate, methyl methacrylate and trimethylammonioethyl methacrylate chloride which is in combination with carboxymethyl cellulose and available under the trademark Eudragit<sup>R</sup> RD;

more preferably those mentioned in 2.2).

The polyacrylates above have preferably a mean molecular weight of about 50'000 to about 500'000, e.g. about 150'000.

It has been found that polyacrylates, especially Eudragit<sup>k</sup> E, are particularly suitable for coating solid dosage forms comprising aliskiren in the form of the free base as well as in form of its salts, e.g. aliskiren hemifumarate, e.g. since a coating with Eudragit<sup>R</sup> E does not easily dissolve at the neutral pH of the mouth, but only at pH values below 5, and thereby prevents the dissolution of the bitter tasting of aliskiren until transfer to the stomach.

Coating materials as hereinabove defined may be used in admixture with further excipients conventional in coating formulations, for example talcum, magnesium stearate or silicon dioxide, for example synthetic amorphous silicic acid of the Syloid<sup>R</sup> type (Grace), for example Syloid<sup>R</sup> 244 FP, or colloidal silicon dioxide, e.g. Aerosil<sup>R</sup>, e.g. Aerosil<sup>R</sup> 200, or wetting agents, for example sodium dodecyl sulfate or the aforementioned polyethyleneglycols or polysorbates.

In another aspect the solid dosage forms may comprise a further coating, e.g. a layer of anti-sticking material applied upon one of the above-mentioned coatings, e.g. comprising a colloidal silicon dioxide product, e.g. Aerosil<sup>R</sup>, which may avoid adhesion of the solid dosage forms to each other or to the walls of the container material, e.g. a capsule.

Especially preferred compositions of the invention are coated aliskiren particles, e.g. tablets such as minitables or pellets wherein the coating comprises a (taste-masking) polyacrylate coating, preferably Eudragit<sup>R</sup> E or Eudragit RD100<sup>R</sup>, especially Eudragit<sup>R</sup> E.

The coating may further comprise further components such as a plasticizer, e.g. triacetine, triethylcitrate, diethylsebacate, polyethyleneglycol 3000, 4000 or 6000, acetyltriethylcitrate, acetyltributylcitrate, or diethylphthalate, and/or antisticking agents, e.g. magnesium stearate, colloidal silicon dioxide, an synthetic amorphous silicic acid such as Syloid 244 FP, talc, or glycerine monostearate. The coating may further comprise, especially in aqueous dispersions, one or more thickening agents to avoid sedimentation of suspended excipients, e.g. HPMC 3cps or HPMC 6 cps.

In a specific embodiment of the invention, magnesium stearate is used as an anti-tack agent, basic butylated methacrylate copolymer as a film forming agent, dibutyl sebacate as a plasticizer, sodium laurilsulfate / sodium lauryl sulphate as a solubilizing agent and purified water as a solvent (variant A).

If delayed release is desired one may employ coating technology for multiparticulates, wax matrix systems, polymer matrix tablets or polymer coatings or other technologies conventional in the art.

Quantitative control of the release of the active agent can be achieved by conventional techniques known in the art. Such dosage forms are known as oral osmotic systems (e.g. OROS), coated tablets, matrix tablets, press-coated tablets, multilayer tablets and the like.

The composition with modified release according to the invention may conveniently be coated with a component which offers a sustained, continuous, gradual, or prolonged release of the aliskiren active compound or of a pharmaceutically acceptable salt thereof, in the body, preferably in the intestine, e.g. a modified release coating, e.g. a diffusion coating.

Examples of such modified release coating components are e.g. cellulose derivatives; e.g. ethylcellulose, e.g. Aquacoat® ECD, available from FMC; Surelease available from Colorcon, acrylic copolymers, preferably acrylic and methacrylic copolymers containing quaternary ammonium groups, e.g. tri(C<sub>1-4</sub>alkyl)-ammonium methylmethacrylate groups, e.g. trimethylammonium methylmethacrylate groups, e.g. acrylic/ methacrylic acid-ester with different ratio of quaternary ammonium groups 20:1 RL/ 40:1 RS, e.g. such polymers commercially available from Röhm Pharma under the Trademarks, Eudragit RL<sup>R</sup>, Eudragit RS<sup>R</sup> or Eudragit NE<sup>R</sup> or copolymers; and/or mixtures thereof. A ratio of about 75:25, preferably 90:10, preferably 95:5 by weight Eudragit RS<sup>R</sup>:Eudragit RL<sup>R</sup> is particularly preferred.

The modified release coating components may be in aqueous dispersion, e.g. as 30% aqueous dispersion, or organic solution, e.g. 12.5% organic solution. For example the modified release coating components is a mixture of Eudragit RL<sup>R</sup> and Eudragit RS<sup>R</sup> in 30% aqueous dispersion or 12.5% organic solution.

The amount of modified release coating components may be from about 30 to about 100 weight %, more preferably from about 50 to about 100 weight %, based on the total weight of the coating.

The modified release coating, e.g. diffusion coating, preferably comprises 1 to 50 weight %, more preferably 2-20 weight %, even more preferably 4-10 weight %, of the total weight of the composition.

The skilled person would adjust the nature and amount of modified release coating polymer to adjust as necessary the dissolution profile of the Aliskiren component.

In another specific embodiment of the invention, a delayed release coating is provided, wherein dibutyl sebacate is used as a plasticizer, ethylcellulose aqueous dispersion as a film forming agent, hypromellose as another film forming agent, silica, colloidal anhydrous / colloidal silicon dioxide as a glidant and purified water as a solvent (variant B).

The modified release coating may further include one or more further components or excipients, e.g. pore formers, a plasticizer, an antisticking agent, a wetting agent, e.g. as disclosed hereinafter.

Suitable pore-formers may be pH independent pore-formers, such as HPMC, or pore-formers which are pH dependent, Suitable pH dependent pore-formers may be enteric pore-formers, e.g. enteric coating polymers.

As herein defined, an enteric pore-former is a pore-former which provides drug release in an environment with pH > 5, e.g. in intestinal fluid, and suppresses drug release in acidic environment, e.g. in the stomach. Example of enteric pore-formers according to the present invention are HPMC-phthalate (HPMC-P), e.g. HP50, HP55, e.g. from ShinEtsu; HPMC-acetate-succinate (HPMC-AS), e.g. Acoat LF or Acoat MF, e.g. from ShinEtsu; Methyl acrylic acid-ethyl acrylic acid copolymer, e.g. Methacrylic acid copolymer, e.g. Eudragit L, S, L100-55 and/or L30D from Röhm Pharma, Acryl-Eze from Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP from BASF; Celluloseacetatephthalate, e.g. Aquacoat CPD from FMC Biopolymer, or Polymer from Eastman Kodak; and Polyvinylacetatephthalate, e.g. Sureteric, Colorcon, or any mixture thereof. Preferably HPMC-P and HPMC-AS may be combined with ethylcellulose or acrylic and methacrylic copolymers containing quaternary ammonium groups, e.g. tri(C<sub>14</sub>alkyl)-ammonium methylmethacrylate groups, e.g. Eudragit RS in

organic coating solutions. HPMC-AS dispersed in water can also be combined with aqueous ethylcellulose dispersion e.g. Aquacoat ECD, FMC.

Hydroxypropyl methylcellulose phthalates, typically have a molecular weight of from 20,000 to 100,000 Daltons e.g. 80,000 to 130,000 Daltons, e.g. a hydroxypropyl content of from 5 to 10%, a methoxy content of from 18 to 24% and a phthalyl content from 21 to 35%. Examples of suitable hydroxypropyl methylcellulose phthalates are the marketed products having a hydroxypropyl content of from 6-10%, a methoxy content of from 20-24%, a phthalyl content of from 21-27%, a molecular weight of about 84,000 Daltons known under the trade mark HP50 and available from Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan, and having a hydroxypropyl content, a methoxy content, and a phthalyl content of 5-9%, 18-22% and 27-35% respectively, and a molecular weight of 78,000 Daltons, known under the trademark HP55 and available from the same supplier.

Examples of suitable hydroxypropylmethylcellulose acetate succinate may be used as known under the trademark Acoat LF or Acoat MF and commercially available, e.g. from Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokyo, Japan.

The modified release coating of the composition of the invention may comprise 0 to 70 weight %, more preferably 5 to 50 weight % of pore-former, based on the total weight of the modified release coating.

The composition of the invention may further include a pore-former, e.g. which gives water-soluble pores, e.g. polyethyleneglycol, polyvinylpyrrolidone, polyethylene oxide, a cellulose derivative, e.g. hydroxyethyl cellulose, Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxypropylcellulose, or other cellulose derivatives, e.g. which are soluble in acidic medium, e.g. as ammonium salt, acrylate or methacrylate esters, e.g., Eudragit E or Eudragit EPO; polyacrylic acid; which are swelling in water, e.g. Eudragit RS, RL, NE 30D, which are soluble in alkaline medium, i.e. enteric coating polymer, e.g. Eudragit L, S, L100-55 or any mixture thereof. HPMC may also act as a thickening agent due to the viscosity of the aqueous solution thereof. According to the invention the pore formers may be hydrophilic agents, e.g. water soluble plasticizers, e.g. PEG, triacetine, triethylcitrate, or hydrophilic silicium dioxide, e.g. Aerosil 200 or Syloid 244 FP.

Suitable plasticizers according to the invention include e.g., triacetine, triethyl citrate, tributyl citrate, dibutylsebacate, diethyl sebacate, polyethyleneglycol 400, 3000, 4000 or 6000, acetyltriethylcitrate, acetyltributylcitrate and diethylphthalate, or mixtures thereof. Preferably the plasticizer is triethylcitrate or dibutylsebacate. A plasticizer generally swells the coating polymer such that the polymer's glass transition temperature is lowered, its flexibility and

toughness increased and its permeability altered. When the plasticizer is hydrophilic, such as polyethylene glycol, the water permeability of the coating is generally increased. When the plasticizer is hydrophobic, such as diethyl phthalate or dibutyl sebacate, the water permeability of the coating is generally decreased.

Preferably the plasticizer is present in an amount of 1 to 50% by weight, preferably 2 to 35%, more preferable 5-25% based on the total weight of the coating.

Examples of antisticking agents are silicon dioxide, e.g. colloidal silicon dioxide, an synthetic amorphous silicic acid such as Syloid 244 FP, talc, Aerosil 200 or glycerine monostearate. Preferably the antisticking agent is Aerosil 200 and Syloid 244 FP. When the antisticking agent is hydrophilic, such as Aerosil 200 or Syloid 244 FP, the water permeability/swelling (and therefore also drug release) of the coating is generally increased. When the plasticizer is hydrophobic, such as talcum or glycerolmonostearate, the water permeability of the coating is generally decreased. Antisticking agents are optionally included in the coating formulation to avoid sticking of the drug cores and guarantee a high separation of them.

Preferably the antisticking agent is present in an amount of 1 to 50% by weight, more preferably 5 to 25% by weight, based on the total weight of the coating.

Suitable wetting agents include e.g. sodium laurylsulphate, cetomacrogol, a wax, glycerol monostearate, a sorbitan ester and a poloxamer. Wetting agents are optionally included in the coating formulation due to their property to reduce interfacial tensions and improve the contact of spray solutions or suspensions with treated surfaces.

Preferably the wetting agent is present in an amount of 0.1 to 20% by weight, more preferably 1 to 5% by weight, based on the dry weight of the coating.

In still another specific embodiment of the invention, a slow release coating is provided, wherein silica, colloidal anhydrous / colloidal silicon dioxide is used as a glidant, triethyl citrate as a plasticizer, ammonio methacrylate copolymer type A as a film forming agent, ammonio methacrylate copolymer type B as another film forming agent and purified water as a solvent (variant C).

For all three variants A, B and C, it could surprisingly be shown that the bioavailability of the Aliskiren compound could be substantially maintained at a level comparable to that of known solid dosage forms such as the marketed Aliskiren product or a capsule formulation, the bioavailability of which was shown in previous clinical studies to be significantly higher than that of liquid Aliskiren formulations. Thus, it was a surprising finding that with the formulation according to the present invention a faster dissolution rate than for solid dosage forms could be achieved, similar to that seen with liquid formulations, but without

compromising on the bioavailability which is comparable to that of known solid dosage forms and improved compared to liquid formulations.

The solid unit dosage form according to the invention and as described herein, particularly the solid unit dosage form of Aliskiren for oral administration in form of coated minitables, has a bioavailability which is significantly higher than that of liquid Aliskiren formulations. In particular, bioavailability of the coated minitables is enhanced as compared to liquid Aliskiren formulations by a factor of at least 1.1, particularly by a factor of at least 1.3, but especially by a factor of at least 1.5.

This is especially surprising for the solid unit dosage form according to variant A, which shows a very quick release of the active ingredient after administration comparable to that of liquid presentations.

For the preparation of the core tablet comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, wet granulation may be used.

Wet granulation of Aliskiren with excipients using water and/or an aqueous binder solution leads to a change in polymorphism of the drug substance which changes partly to the amorphous state and causes an inferior chemical stability of the drug product (DP).

However, wet granulation of Aliskiren using a mixture of organic solvents or an organic binder solution has been found to be the best way of manufacturing suitable Aliskiren solid oral dosage forms, especially tablets, showing following advantages:

- Said wet granulation reduces the bulk volume of Aliskiren during granulation;
- The influences of a changing drug substance quality are minimized;
- A high drug loading above 46% by weight per unit dosage form may easily be achieved;
- The formulation of tablets with sufficient hardness, resistance to friability, disintegration time, dissolution rate etc. is possible;
- The sticking tendency and poor flow of the drug substance is reduced to a minimum;
- A robust manufacturing process of the DP is achieved;
- Scale-up of formulation and process resulting in a reproducible DP performance is achieved; and
- Sufficient stability to achieve a reasonable shelf life is achieved.

The excipients may be distributed partly in the inner (granular) phase and partly in the outer phase, which is the case in the described invention. Microcrystalline cellulose (filler) and CROSPOLYMER (disintegrant) are partly in the inner and partly in the outer phase, PVP K

30 (binder) is only part of the inner phase, being the binder during granulation, whereas colloidal silicon dioxide (glidant) and Mg stearate (lubricant) are only part of the outer phase.

The inner phase excipients, e.g., filler, binder and disintegrant, and the drug substance are mixed and granulated with an ethanolic solution of the binder and additional ethanol. The granulate is dried and sieved. The outer phase containing, e.g., disintegrant, filler, glidant and lubricant, is screened with the dried granulate and mixed. The mixture is compressed into tablets. The cores may optionally be coated with a film-coat.

The granulate phase is defined as the inner phase, the excipients added to the granulate are defined as the outer phase of the tableting mixture.

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

Accordingly, the present invention provides a process for the manufacture of a solid oral dosage form of the present invention comprising:

- 1) mixing the active ingredient and additives and granulating said components with a granulation liquid;
- 2) drying a resulting granulate with intervening screening steps;
- 3) mixing the dried granulate with outer phase excipients;
- 4) compressing a resulting mixture to form a solid oral dosage as a core tablet; and
- 5) optionally coating a resulting core tablet to give a film-coated tablet.

Preferably, the additives in step (1) are selected from a filler, a disintegrant and a binder; and the outer phase excipients in step (3) are selected from a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant.

The granulation liquid can be ethanol, a mixture of ethanol and water, a mixture of ethanol, water and isopropanol, or a solution of PVP in the before mentioned mixtures. A preferred mixture of ethanol and water ranges from about 50/50 to about 99/1 (% w/w), most preferably it is about 94/6 (% w/w). A preferred mixture of ethanol, water and isopropanol ranges from about 45/45/5 to about 98/1/1 (% w/w/w), most preferably from about 88.5/5.5/6.0 to about 91.5/4.5/4.0 (% w/w/w). A preferred concentration of PVP in the above named mixtures ranges from about 5 to about 30% by weight, preferably from about 15 to about 25%, more preferably from about 16 to about 22%.

Attention is drawn to the numerous known methods of granulating, drying and mixing employed in the art, e.g., spray granulation in a fluidized bed, wet granulation in a high-shear mixer, melt granulation, drying in a fluidized-bed dryer, mixing in a free-fall or tumble blender, compressing into tablets on a single-punch or rotary tablet press.

The manufacturing of the granulate can be performed on standard equipment suitable for organic granulation processes. The manufacturing of the final blend and the compression of tablets can also be performed on standard equipment.

For example, step (1) may be carried out by a high-shear granulator, e.g., Collette Gral; step (2) may be conducted in a fluid-bed dryer; step (3) may be carried out by a free-fall mixer (e.g. container blender, tumble blender); and step (4) may be carried out using a dry compression method, e.g., a rotary tablet press.

As described above, the core tablets may then be optionally film-coated to provide a film-coated tablet as described herein before.

Due to the high hygroscopicity and water sensitivity of Aliskiren with respect to changes in polymorphism, the use of water has preferably to be avoided in order to prevent the drug substance from changes in polymorphism for the above stated reasons (amorphous state, inferior chemical stability). A solution for said problem is to apply an organic film-coating process.

Surprisingly it was found that an aqueous film coating process using a standard film-coat composition can be applied to Aliskiren core tablets without changes in polymorphism.

The film-coat may also comprise HPMC as the polymer, iron oxide pigments, titanium dioxide as coloring agent, PEG as softener and talc as anti-tacking agent. The use of coloring agents or dyes may serve to enhance the appearance as well as to identify the compositions. Other dyes suitable for use typically include carotinoids, chlorophyll and lakes.

The film coating conditions have to assure that the tablet cores do not take up considerable amounts of moisture and that the drug substance within the tablets does not closely get into contact with water droplets. This is achieved by process parameter settings that reduce the amount of humidity which gets onto the tablet cores.

The manufacture of minitables can therefore be based on existing granulate used in the manufacture of the standard dosage form, however adaptations to formulation and manufacturing process are necessary.

Minitables are compressed on a standard rotary tablet press with special multi-tip tooling. Multi-tip tooling can consist of up to 19 tips per punch. Such minitablen punches have a larger contact area in the die compared with a standard tablet punch. Therefore the lubrication of the formulation and / or tooling (e. g. spray lubrication) options plays an important role in the manufacturing process.

During the development trials lower punch stiffness was observed despite low ejection forces. To overcome this problem, a different punch tip design and a special filling cam on the rotary tablet press was used. Adaptations to the formulation, e. g. increase of lubricant concentration may also be made.

In a further step the dissolution rate behavior of the minitables is aligned to that of the mono tablets by modifying the release through application of a film coating.

In a specific embodiment of the present invention, three variants are provided produced from the same mixture of granulate used in the production of the SPP100 marketed formulation, wherein the outer phase is modified through application of different coatings. The variants are described as:

Variant A: pH-sensitive Eudragit EPO coat, fastest DR

Variant B: Ethylcellulose + HPMC coat, medium DR

Variant C: Eudragit RL/RS coat, slowest DR

In order to overcome the adverse concurrence of high surface area of minitables coupled with hygroscopicity of Aliskiren and the problems associated therewith, the drying conditions in the pan are to be modified in order to reduce the high water content in the film-coated minitables. This may be achieved by using a coating instrument with improved drying conditions such as, for example, a fluidized bed coater.

In an additional step, the external phase may also be modified by removing the disintegrant, which is hygroscopic in nature. This is possible, because the removal of the disintegrant can be compensated through the high surface area provided by the minitables resulting in faster disintegration even without disintegrant. Further, the amount of lubricant may be



increased as compared with the marketed dosage form because the multi-tip tooling used in the manufacture of the minitablets has large contact area.

The solid oral dosage forms of the present invention can be used in pediatrics for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both in children. 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, atherosclerosis, 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, atherosclerosis, 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 children, particularly to children 0.5-17 years of age, 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 pediatric 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, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention likewise relates to a pharmaceutical composition for the pediatric 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, atherosclerosis, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, renal insufficiency, peripheral vascular disease, left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, 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

### Example 1: Preparation of Minitablet Variants

Three pediatric minitabiet variants (300 mg SPP100 minitabiet (3.125 mg/tablet)) were produced from the same mixture of granulate that is also used in the SPP100 marketed formulation. Modifications were made to the outer phase of the core tablet and a coating was applied resulting in the following variants:

1. Variant A: pH-sensitive Eudragit EPO coat, fastest DR
2. Variant B: Ethylcellulose + HPMC coat, medium DR
3. Variant C: Eudragit RL/RS coat, slowest DR

The composition of the above variants is described in tables 1-1, 1-2 and 1-3.

### Example 2: Relative BA Study

A relative BA study was designed to evaluate formulation performance of the pediatric minitabiet variant A (300 mg SPP100 minitabiet (3.125 mg/tablet)). The composition of the investigational drug is given in Tables 1-1. SPP100 300 mg Final Market Image (FMI) tablets as marketed were used as a comparative standard.

Pharmacokinetic parameters as well as taste were measured in adult volunteers. The results of these studies for Variant A are provided in Tables 2 to 3 and in Figure 1.

Reference Example 1: Aliskiren Capsule

composition [mg] of the capsule fill (capsule #0):

|                        |       |
|------------------------|-------|
| Aliskiren hemifumarate | 41.44 |
| Emcocel 50M            | 171.1 |
| Polyplasdone XL        | 26.56 |
| Aerosil 200            | 2.4   |
| Magnesiumstearat       | 3.6   |
| Sum                    | 245.1 |

The capsule is filled with a dry blend of the drug substance and the excipients. A dose of 75 mg aliskiren base is administered as two capsules.

Reference Example 2: Liquid Aliskiren formulation

The equivalent of 75mg aliskiren base (= 82.8 mg hemifumarate) drug substance is filled into a 125ml bottle without any additional excipients and is then administered with 200ml of tap water whereby the drug substance is dissolved in the bottle by one part of water and the remainder of the water is used to rinse the bottle.

Example 3: Pharmacokinetics in Pediatric Patients

An open label, multiple dose pharmacokinetic and pharmacodynamic study was performed in 24 pediatric patients, ages 6-17 years. Single daily doses of aliskiren at either 2 mg/kg or 6 mg/kg dose level were administered for eight consecutive days. Blood samples were collected on days one and eight and pharmacokinetics were assessed using a non-compartmental analysis approach.

The exposure to aliskiren in pediatric patients was observed to be similar to the exposure found in healthy adults at comparable doses. The results are shown in Table 5 and Figures 2-13. The mean drug exposure (AUC and C<sub>max</sub>) at both 2 mg/kg and 6 mg/kg, was similar to the exposures observed in healthy adults (Figs. 2-5) but with greater variability, likely due to a smaller sample size (12-17 years: n = 19 total, n = 9 at 2 mg/kg and n = 10 at 6 mg/kg;

6-11 years:  $n = 5$  total,  $n = 3$  at 2 mg/kg and  $n = 2$  at 6 mg/kg). The median  $T_{max}$ , mean drug accumulation index and terminal elimination half lives were consistent with those observed in adults.

Overall drug accumulation in patients 12-17 years of age was low to moderate, when mean exposure curves on Day 8 were compared with those on Day 1. A reasonable exposure increase was observed in response to dosage increments, comparing the mean exposure curves of 6 mg/kg dose and 2 mg/kg. At steady state (Day 8), in patients 12-17, a three-fold increase in dose resulted in a 2.5 fold increase in AUC and a 1.7 fold increase in  $C_{max}$ . These findings are consistent with aliskiren pharmacokinetics in adult subjects. The results in patients 6-11 years old were similar to those observed in adults and the older pediatric cohort.

The mean concentration-time profiles on days one and eight in pediatric patients 12-17 years old at 2 mg/kg is shown in Figure 6 and at 6 mg/kg is shown in Figure 7.

The mean concentration-time profile on day one in pediatric patients 12-17 years old at doses of 2 mg/kg ( $n=9$ ) and 6 mg/kg ( $n=10$ ) is shown in Figure 8. The mean concentration-time profile on day eight in pediatric patients 12-17 years old at 2 mg/kg ( $n=9$ ) and at 6 mg/kg ( $n=10$ ) is shown in Figure 9.

Figure 10 shows the mean concentration-time profile on days one and eight in pediatric patients 6-11 years old at a dose of 2 mg/kg ( $n=3$ ). Figure 11 shows the mean concentration-time profile on days one and eight in pediatric patients 6-11 years old at a dose of 6 mg/kg ( $n=3$ ).

Figure 12 shows the mean concentration-time profile on day one in pediatric patients 6-11 years old at doses of 2 mg/kg ( $n=3$ ) and 6 mg/kg ( $n=2$ ). Figure 13 shows the mean concentration-time profile on day eight in pediatric patients 6-11 years old at doses of 2 mg/kg ( $n=3$ ) and 6 mg/kg ( $n=2$ ).

TABLES

Table 1-1      Composition of SPP100 3.125 mg film-coated 'mini' tablet; coated with a film-coating based on basic butylated methacrylate copolymer (Variant A)

| Ingredient                                              | Amount per 3.125 mg film-coated tablet (mg) | Function           |
|---------------------------------------------------------|---------------------------------------------|--------------------|
| <b>Tablet core</b>                                      |                                             |                    |
| SPP100 hemifumarate                                     | 3.4531 *                                    | Active ingredient  |
| Cellulose microcrystalline / Microcrystalline Cellulose | 2.613                                       | Filler/Binder      |
| Crospovidone                                            | 0.296                                       | Disintegrant       |
| Povidone                                                | 0.250                                       | Filler/Binder      |
| Ethanol with 5% Isopropanol                             | — **                                        | Granulation liquid |
| Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide | 0.060                                       | Glidant            |
| Magnesium stearate                                      | 0.127                                       | Lubricant          |
| <b>Core tablet weight</b>                               | <b>6.799</b>                                |                    |
| <b>Coating</b>                                          | Approx. amounts (mg)                        |                    |
| Magnesium stearate                                      | 0.09                                        | Anti-tack          |
| Basic butylated methacrylate copolymer                  | 0.35                                        | Film forming agent |
| Dibutyl sebacate                                        | 0.05                                        | Plasticizer        |
| Sodium laurilsulfate / Sodium lauryl sulphate           | 0.02                                        | Solubilizing agent |
| Water, purified**                                       | — **                                        | Solvent            |
| <b>Total film-coated tablet weight</b>                  | <b>7.31</b>                                 |                    |

\*Corresponds to e.g. 3.125 mg SPP100 base

\*\*Removed during processing

**Table 1-2      Composition of SPP100 3.125 mg film-coated 'mini' tablet; coated with a film-coating based on ethylcellulose and hypromellose (Variant B)**

| <b>Ingredient</b>                                       | <b>Amount per 3.125 mg film-coated tablet (mg)</b> | <b>Function</b>    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Tablet core</b>                                      |                                                    |                    |
| SPP100 hemifumarate                                     | 3.4531 *                                           | Active ingredient  |
| Cellulose microcrystalline / Microcrystalline Cellulose | 2.613                                              | Filler/Binder      |
| Crospovidone                                            | 0.296                                              | Disintegrant       |
| Povidone                                                | 0.250                                              | Filler/Binder      |
| Ethanol with 5% Isopropanol                             | — **                                               | Granulation liquid |
| Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide | 0.060                                              | Glidant            |
| Magnesium stearate                                      | 0.161                                              | Lubricant          |
| <b>Core tablet weight</b>                               | <b>6.833</b>                                       |                    |
| <b>Coating</b>                                          | Approx. amounts (mg)                               |                    |
| Dibutyl sebacate                                        | 0.0976                                             | Plasticizer        |
| Ethylcellulose Aqueous Dispersion                       | 0.208                                              | Film forming agent |
| Hypromellose                                            | 0.254                                              | Film forming agent |
| Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide | 0.040                                              | Glidant            |
| Water, purified**                                       | — **                                               | Solvent            |
| <b>Total film-coated tablet weight</b>                  | <b>7.433</b>                                       |                    |
| *Corresponds to 3.125 mg SPP100 base                    |                                                    |                    |
| **Removed during processing                             |                                                    |                    |



**Table 1-3      Composition of SPP100 3.125 mg film-coated ‘mini’ tablet; coated with a film-coating based on ammonio methacrylate copolymer type A and B (Variant C)**

| <b>Ingredient</b>                                       | <b>Amount per 3.125 mg film-coated tablet (mg)</b> | <b>Function</b>    |
|---------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Tablet core</b>                                      |                                                    |                    |
| SPP100 hemifumarate                                     | 3.4531 *                                           | Active ingredient  |
| Cellulose microcrystalline / Microcrystalline Cellulose | 2.613                                              | Filler/Binder      |
| Crospovidone                                            | 0.296                                              | Disintegrant       |
| Povidone                                                | 0.250                                              | Filler/Binder      |
| Ethanol with 5% Isopropanol                             | --- **                                             | Granulation liquid |
| Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide | 0.0600                                             | Glidant            |
| Magnesium stearate                                      | 0.161                                              | Lubricant          |
| <b>Core tablet weight</b>                               | <b>6.833</b>                                       |                    |
| <b>Coating</b>                                          | <b>Approx. amounts (mg)</b>                        |                    |
| Silica, colloidal anhydrous / Colloidal Silicon Dioxide | 0.076                                              | Glidant            |
| Triethyl citrate                                        | 0.060                                              | Plasticizer        |
| Ammonio methacrylate copolymer type A                   | 0.142                                              | Film forming agent |
| Ammonio methacrylate copolymer type B                   | 0.142                                              | Film forming agent |
| Water, purified**                                       | --- **                                             | Solvent            |
| <b>Total film-coated tablet weight</b>                  | <b>7.2531</b>                                      |                    |
| *Corresponds to 3.125 mg SPP100 base                    |                                                    |                    |
| **Removed during processing                             |                                                    |                    |

Table 2            Geometric mean (CV%) values of SPP Cmax and AUC of Variant A

|                    | SPP reference<br>(N=29) |     | Variant A<br>(N=25) |     |
|--------------------|-------------------------|-----|---------------------|-----|
|                    | Geo_mean                | CV% | Geo_mean            | CV% |
| Cmax (ng/mL)       | 186                     | 55  | 289                 | 44  |
| AUC0-t (ng.h/mL)   | 1149                    | 40  | 1412                | 45  |
| AUC0-inf (ng.h/mL) | 1262                    | 40  | 1539                | 44  |

Table 3            Geometric mean ratio and 90% CI of SPP Variant A

|                    | Var A / Ref |               |
|--------------------|-------------|---------------|
|                    | Pt est      | 90% CI        |
| Cmax (ng/mL)       | 1.499       | 1.181 – 1.901 |
| AUC0-t (ng.h/mL)   | 1.164       | 1.004 -1.350  |
| AUC0-inf (ng.h/mL) | 1.168       | 1.010 - 1.350 |

Table 4            Geometric mean values of SPP Cmax and AUC of 75MG SPP100 solution

|                    | 2x37.5MG SPP<br>capsule (reference) | 75MG SPP solution |
|--------------------|-------------------------------------|-------------------|
|                    | Geo_mean                            | Geo_mean          |
| Cmax (ng/mL)       | 28                                  | 15                |
| AUC0-inf (ng.h/mL) | 225                                 | 158               |

The bioavailability of the formulation in accordance with the present invention had comparable bioavailability to the marketed Aliskiren tablet (reference) as well as the capsule formulation and much improved bioavailability compared to the liquid formulation.

Table 5            Pharmacokinetics in Pediatric Patients

| Age group<br>(yrs old) | Dose    | Day | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax*<br>(hr) | AUCtau<br>(ng.hr/mL) | AI  | T1/2<br>(hr) |
|------------------------|---------|-----|-----------------|---------------|----------------------|-----|--------------|
| 12-17                  | Mean    | 1   | 136             | 1.0           | 391                  | --  | --           |
|                        | SD      |     | 133             | 0.5, 3.0      | 264                  | --  | --           |
|                        | CV%     |     | 97              |               | 68                   | --  | --           |
|                        | 2 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                        | Mean    | 8   | 279             | 1.0           | 846                  | 2.1 | 40           |
|                        | SD      |     | 358             | 0.5, 3.0      | 804                  | 1.3 | 5.0          |
|                        | CV%     |     | 128             |               | 95                   | 62  | 13           |
|                        | 6 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                        | Mean    | 1   | 424             | 1.8           | 1801                 | --  | --           |
|                        | SD      |     | 189             | 0.5, 4.0      | 811                  | --  | --           |
|                        | CV%     |     | 44              |               | 45                   | --  | --           |
|                        | 8 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
| Mean                   | 8       | 486 | 2.0             | 2089          | 1.3                  | 42  |              |
| SD                     |         | 301 | 0.5, 3.0        | 1003          | 0.6                  | 6.5 |              |
| CV%                    |         | 62  |                 | 48            | 50                   | 16  |              |
| 6-11                   | Mean    | 1   | 39              | 0.5           | 149                  | --  | --           |
|                        | SD      |     | 21              | 0.5, 3.0      | 74                   | --  | --           |
|                        | CV%     |     | 53              |               | 49                   | --  | --           |
|                        | 2 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                        | Mean    | 8   | 48              | 0.5           | 240                  | 1.5 | 40           |
|                        | SD      |     | 39              | 0.5, 1.0      | 183                  | 0.5 | 6.6          |
|                        | CV%     |     | 81              |               | 76                   | 31  | 16           |
|                        | 6 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                        | Mean    | 1   | 323             | 1.3           | 1841                 | --  | --           |
|                        | SD      |     | 55              | 1.0, 1.5      | 1168                 | --  | --           |
|                        | CV%     |     | 17              |               | 63                   | --  | --           |
|                        | 8 mg/kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                        | Mean    | 8   | 259             | 0.8           | 956                  | 0.5 | 36           |
|                        | SD      |     | 274             | 0.5, 1.0      | 568                  | 0.0 | 0.7          |
|                        | CV%     |     | 106             |               | 59                   | 0   | 2            |

\* Median (min, max)

What is claimed is:

1. A solid unit dosage form for oral administration in form of a tablet having a core and an outer coating, wherein
  - the core of said tablet comprises a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
  - the outer coating is in form of a film-coat which has taste masking properties and/or a controlled release functionality.
2. The solid unit dosage form of claim 1, wherein said core tablet is part of a multiparticulate system, particularly a minitabket.
3. The solid unit dosage form of claim 2, wherein said minitabket has a size of between 1 mm and 4 mm, particularly between 1.5 mm and 3 mm, particularly between 1.5 mm and 2.5 mm.
4. The solid unit dosage form of claim 2, wherein said minitabket has a size of 2 mm.
5. The solid unit dosage form of claim 2, wherein said minitabket contains between about 2 mg/tablet and about 4 mg/tablet Aliskiren.
6. The solid unit dosage form of claim 2, wherein said minitabket contains 3.125 mg/tablet Aliskiren.
7. The solid unit dosage form of any of the preceding claims, wherein said film-coat has a pH-dependent release profile.
8. The solid unit dosage form of claim 7, wherein said film-coat leads to an *in vitro* dissolution of Aliskiren of about 30% or less after 5 minutes, of about 80% or less after 10 minutes and of about 95% or less after 15 minutes, at a pH of between about 2 and 4.5 and of about 10% or less after 15 minutes, of about 70% or less after 30 minutes and of about 95% or less after 60 minutes, at a pH of between about 6 and 7, particularly at a pH of 6.8. (variant A)
9. The solid unit dosage form of claim 8 wherein said film-coat comprises a basic butylated methacrylate copolymer as the film forming agent.

25

10. The solid unit dosage form of claim 1 wherein said film-coat comprises an ethylcellulose aqueous dispersion and, optionally, a hypromellose as the film forming agent.
11. The solid unit dosage form of claim 1, wherein said film-coat comprises an ammonium methacrylate copolymer, particularly an ammonium methacrylate copolymer type A and/or an ammonium methacrylate copolymer Type B as the film forming agent.
12. A solid unit dosage form for oral administration comprising a therapeutically effective amount of Aliskiren, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, for use in the treatment of a disease or condition in a pediatric population.
13. A solid oral dosage form according to claim 9 for use in 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.

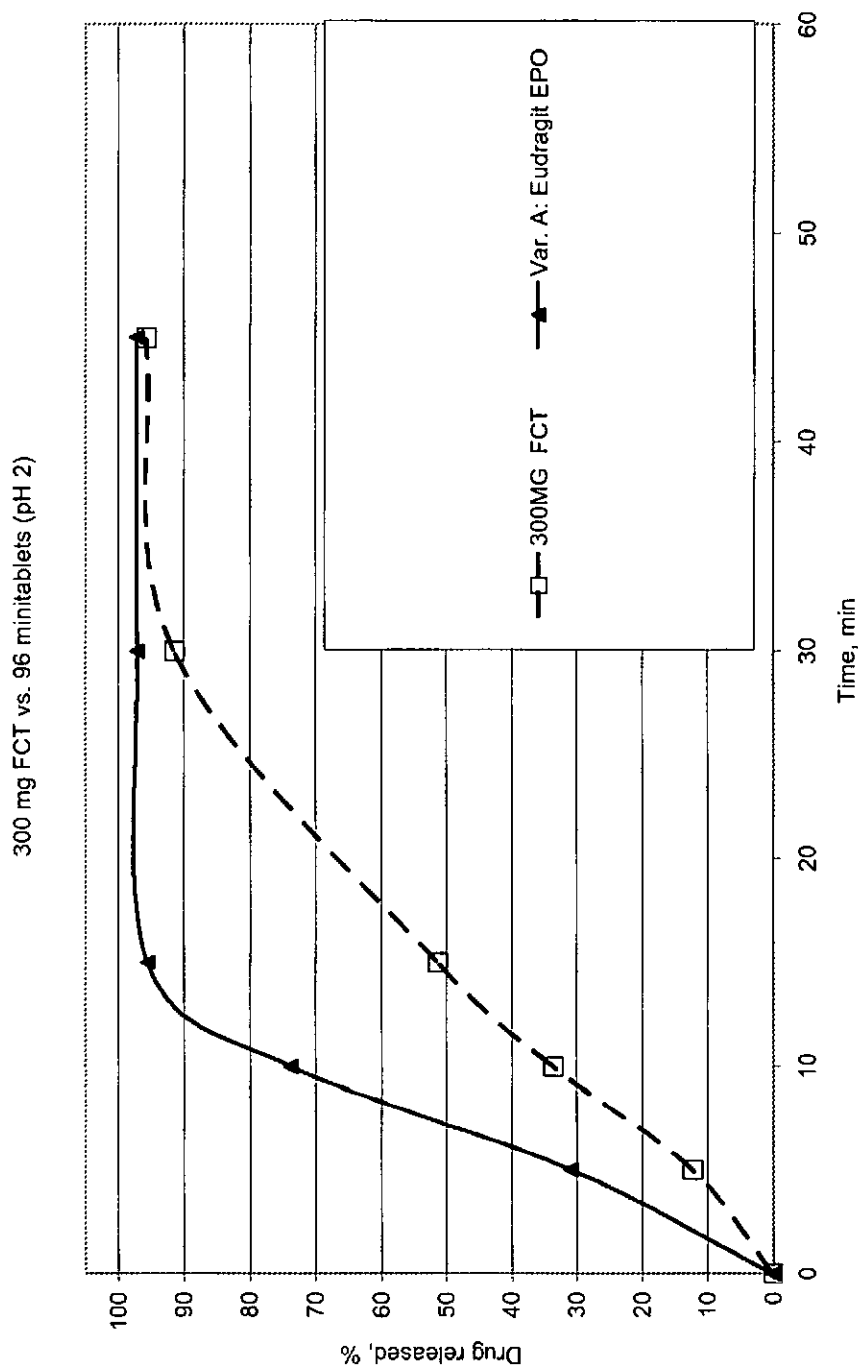


FIG. 1

26

Figure 2      Comparison of exposure (AUC) to aliskiren in pediatric patients  
12-17 years old and healthy adults

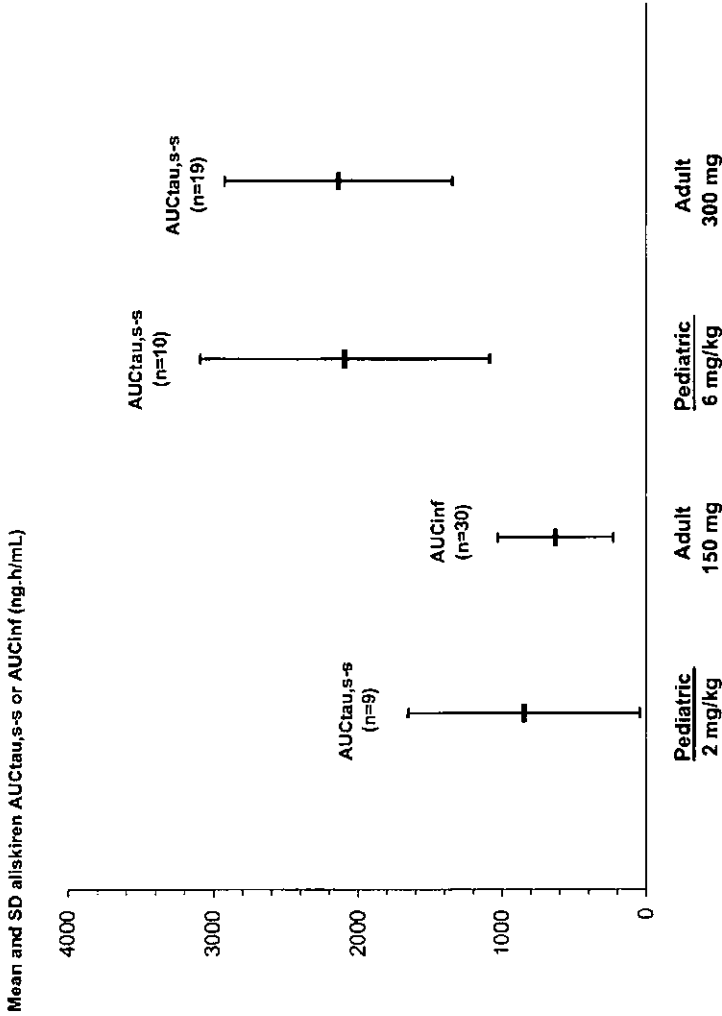
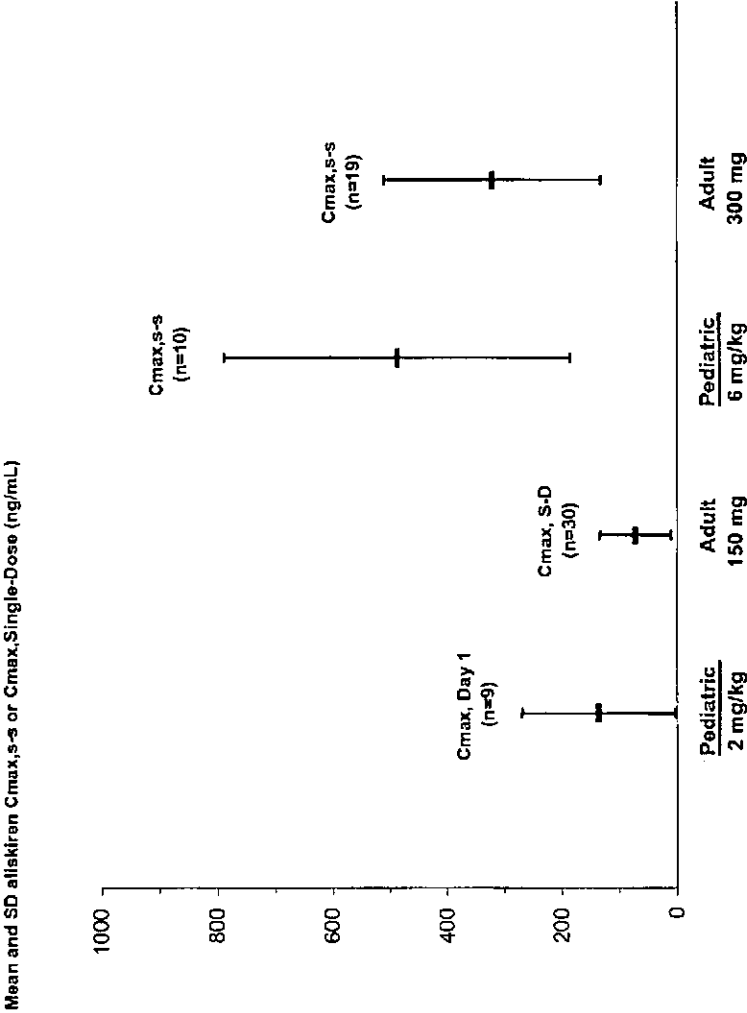


Figure 3      Comparison of exposure (C<sub>max</sub>) to aliskiren in pediatric patients of 12-17 years old and healthy adults



22

Figure 4      Comparison of exposure (AUC) to aliskiren in pediatric patients of 6-11 years old and healthy adults

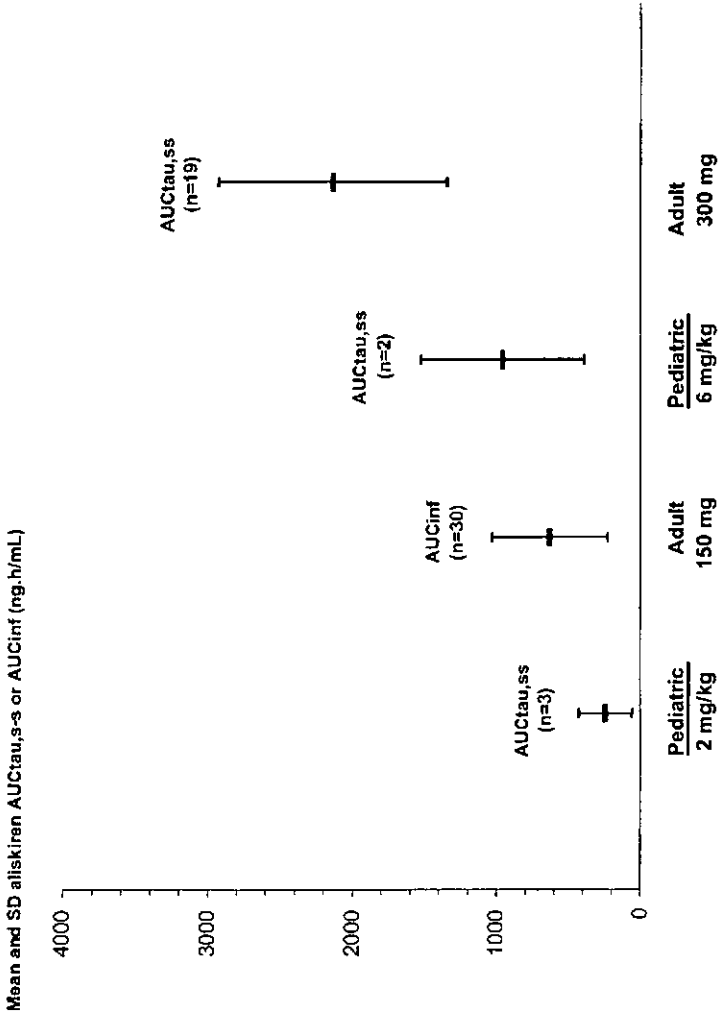
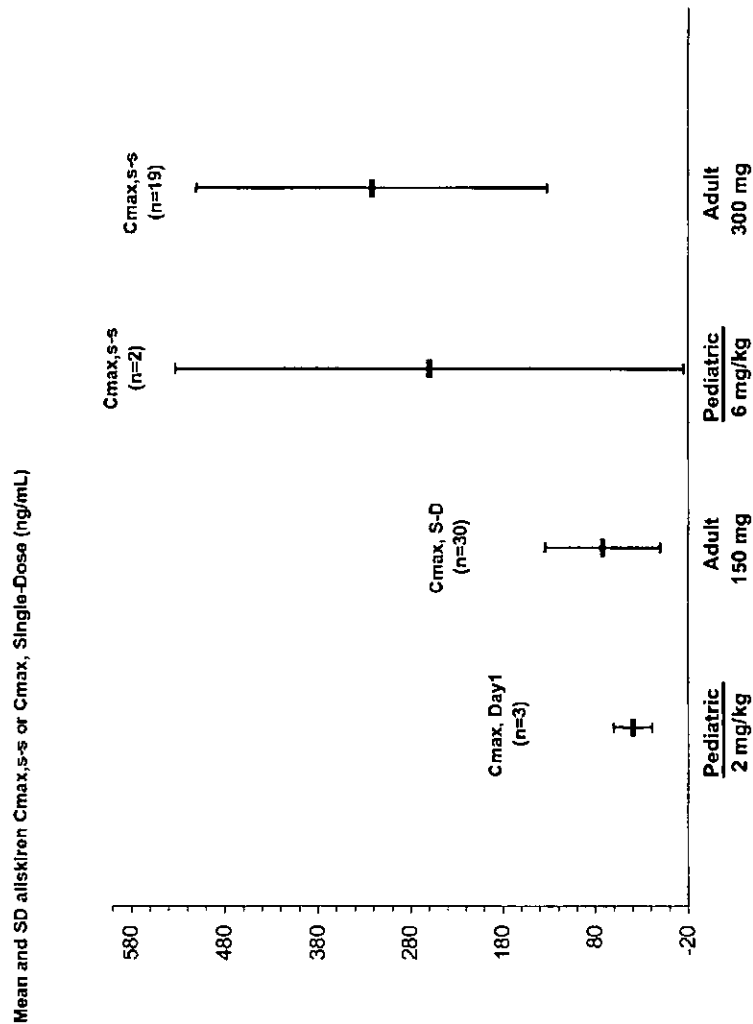


Figure 5 Comparison of exposure (Cmax) to aliskiren in pediatric patients of 6-11 years old and healthy adults



28

Figure 6      Mean ( $\pm$ SD) (n=9) plasma concentration v time profiles for the dose of 2 mg/kg in pediatric patients of 12-17 years old

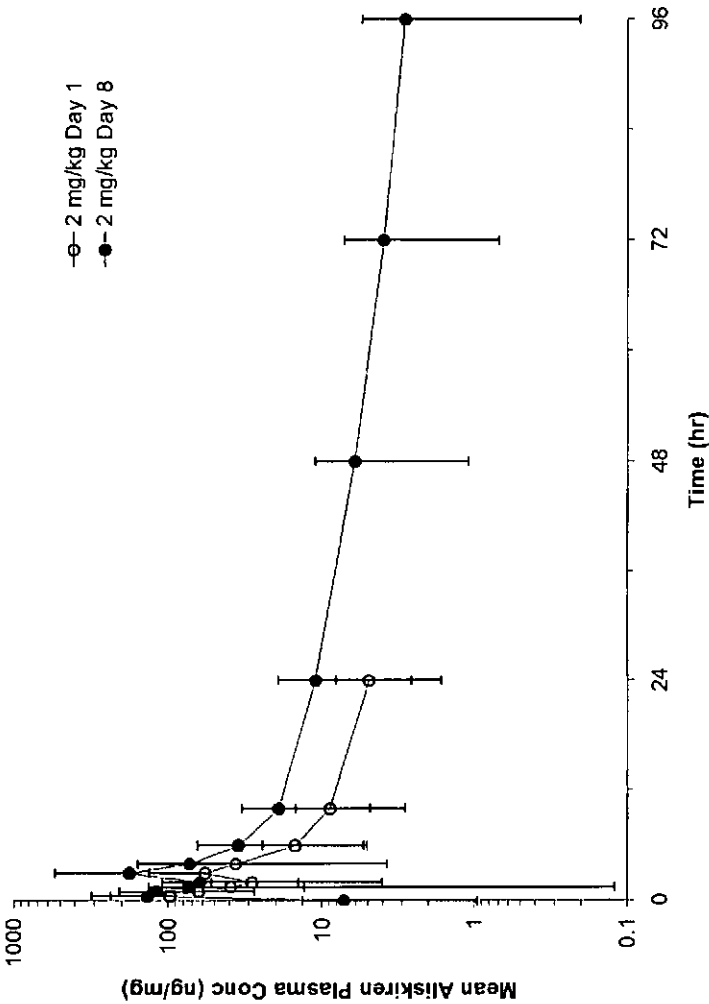
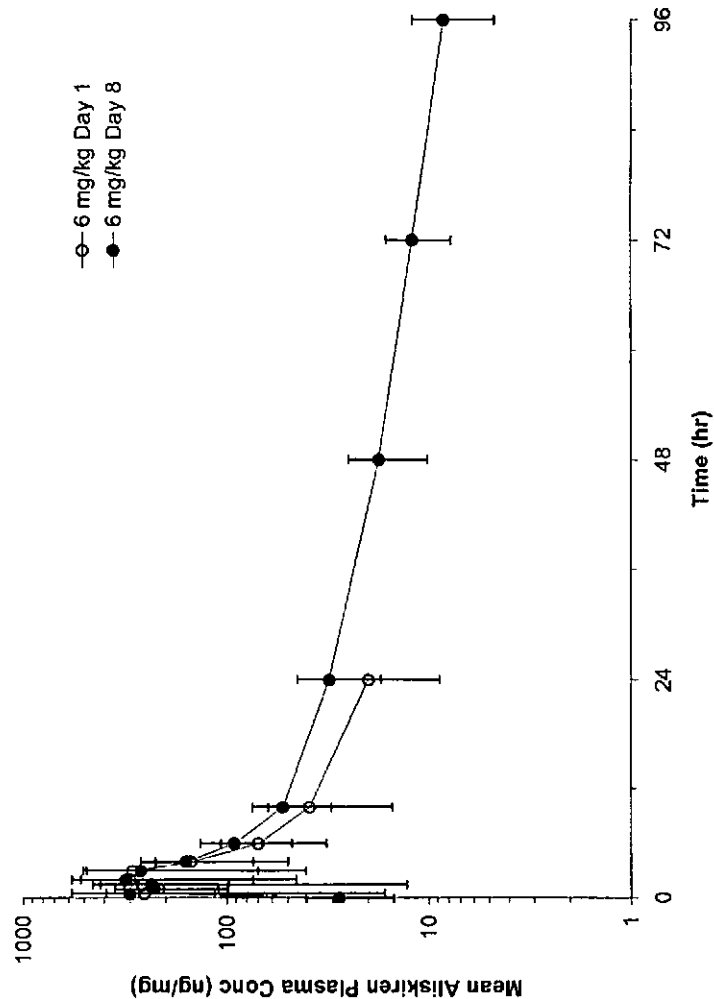


Figure 7      Mean ( $\pm$ SD) (n=10) plasma concentration v time profiles for the dose of 6 mg/kg in pediatric patients of 12-17 years old



29

**Figure 8**    Mean ( $\pm$ SD) (n=9 for 2 mg/kg; n=10 for 6 mg/kg) plasma concentration v time profiles for the doses of 2 mg/kg and 6 mg/kg in pediatric patients of 12-17 years old on Day 1

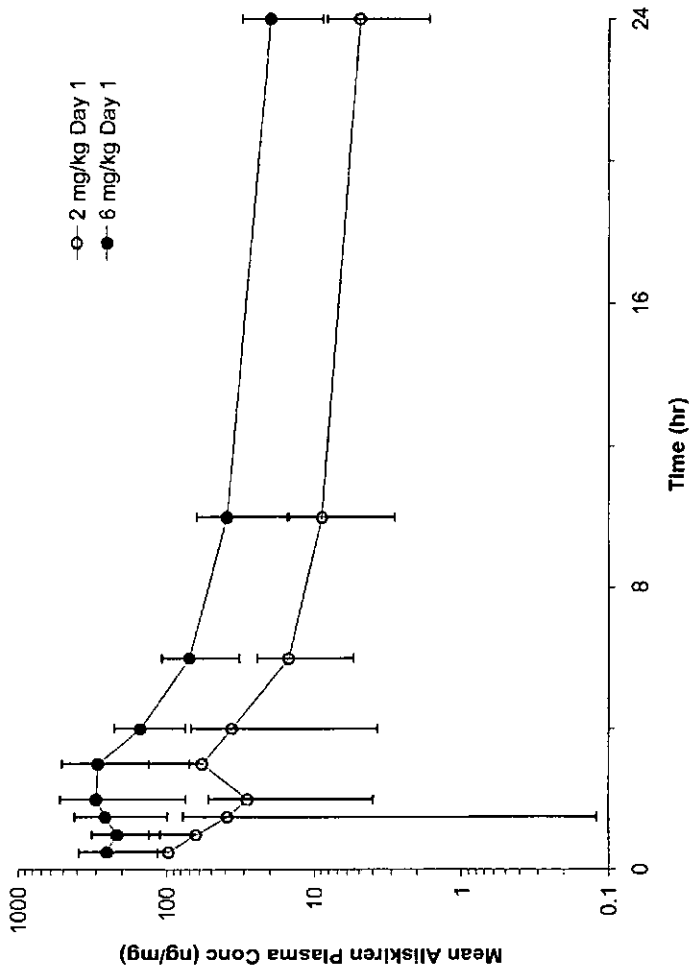


Figure 9      Mean ( $\pm$ SD) (n=9 for 2 mg/kg; n=10 for 6 mg/kg) plasma concentration v time profiles for the doses of 2 mg/kg and 6 mg/kg in pediatric patients of 12-17 years old on Day 8

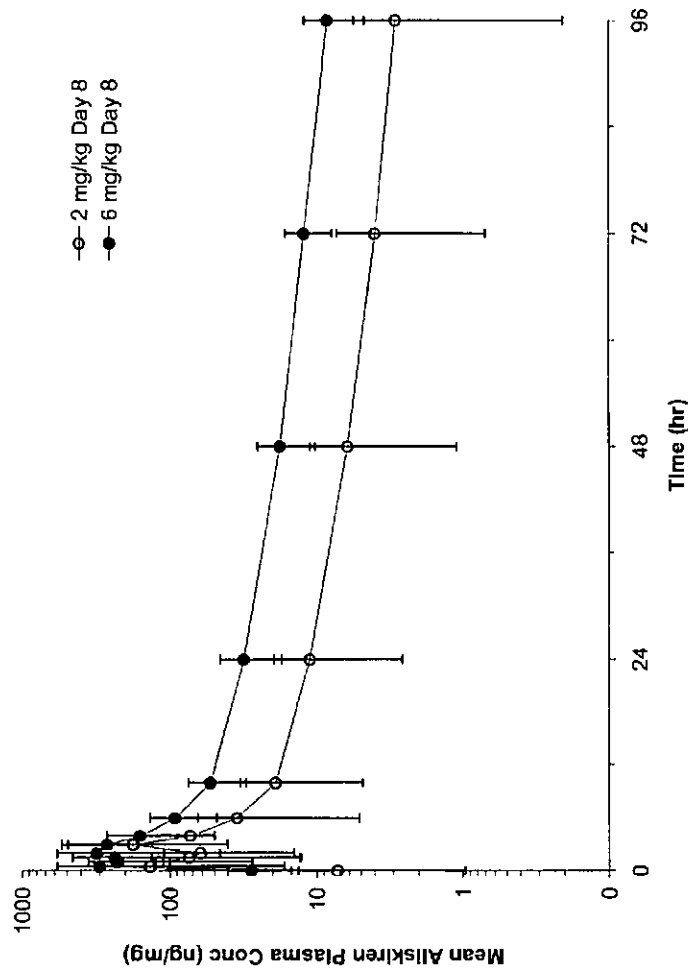


Figure 10    Mean (±SD) (n=3) plasma concentration v time profiles for the dose of 2 mg/kg in pediatric patients of 6-11 years old

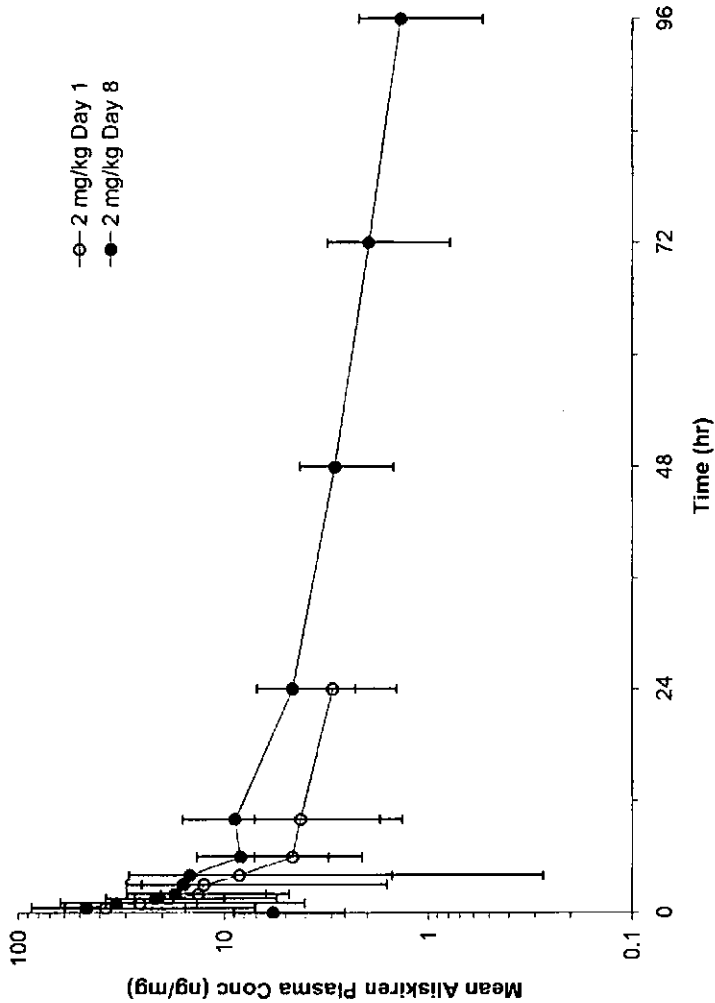
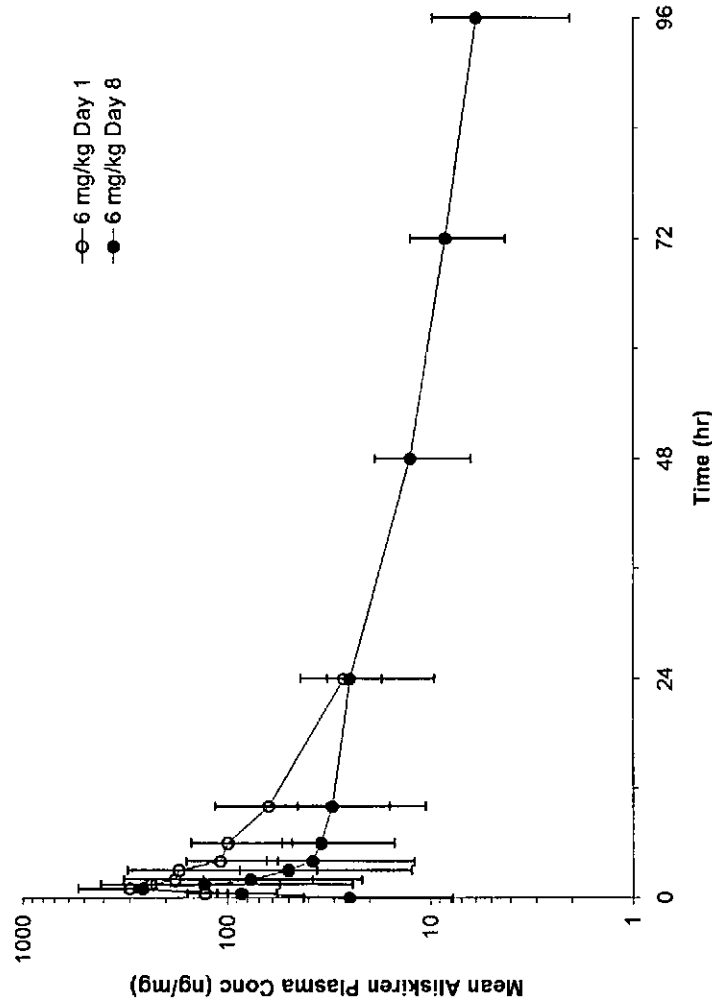


Figure 11    Mean ( $\pm$ SD) (n=2) plasma concentration v time profiles for the dose of 6 mg/kg in pediatric patients of 6-11 years old



3/

Figure 12 Mean (±SD) (n=3 for 2 mg/kg, n=2 for 6 mg/kg) plasma concentration vs time profiles for the doses of 2 mg/kg and 6 mg/kg in pediatric patients of 6-11 years old on Day 1

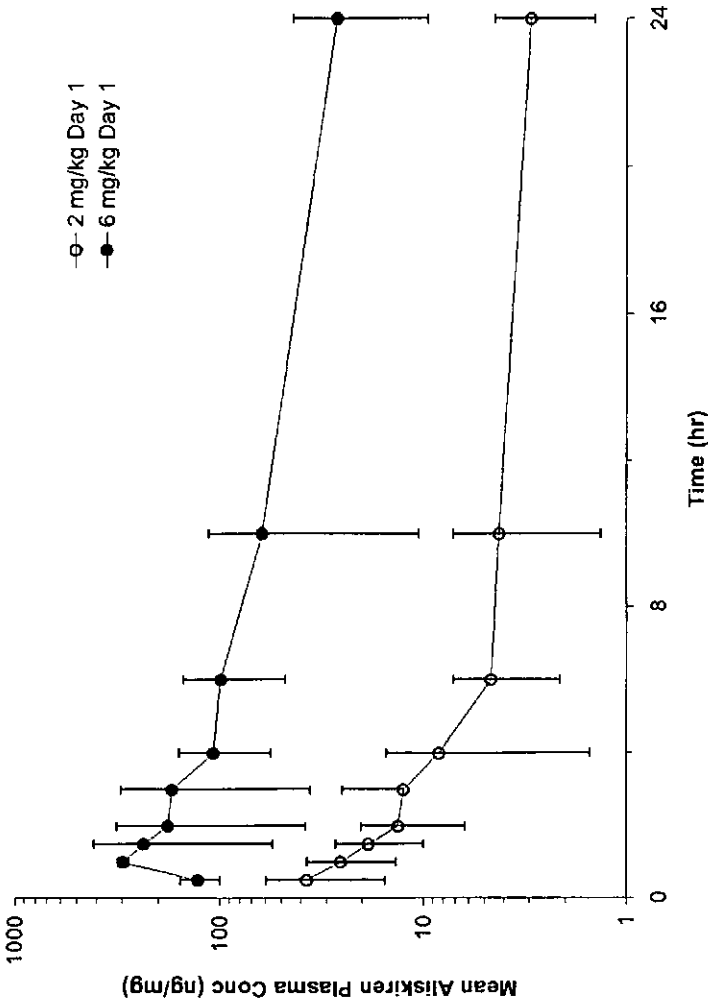
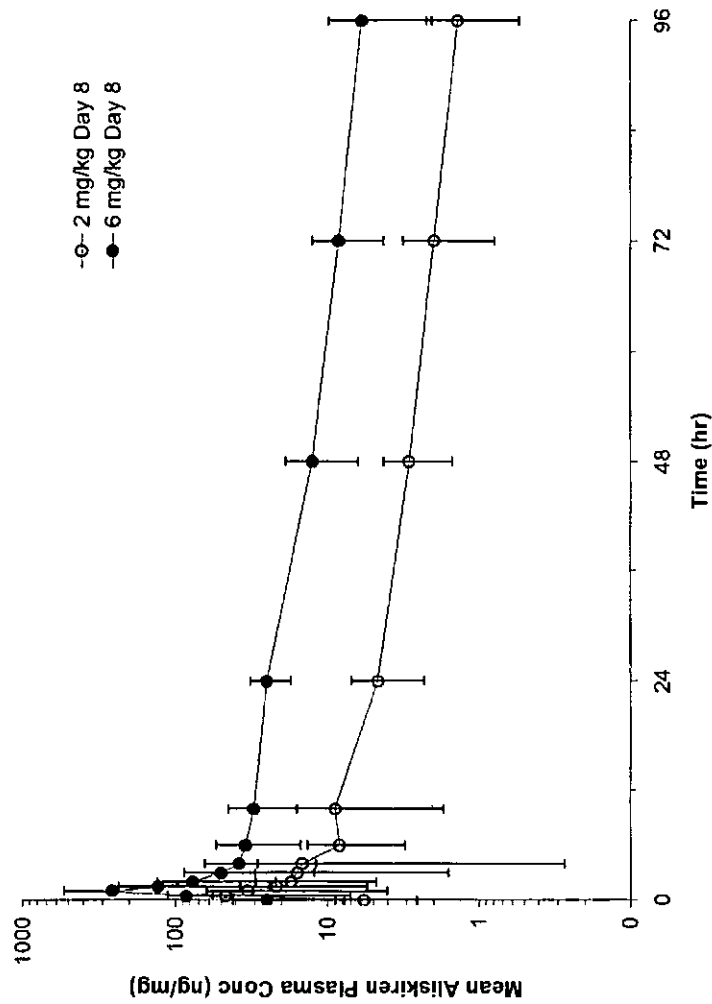


Figure 13    Mean ( $\pm$ SD) (n=3 for 2 mg/kg, n=2 for 6 mg/kg) plasma concentration v time profiles for the doses of 2 mg/kg and 6 mg/kg in pediatric patients of 6-11 years old on Day 8



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/050886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/00  
A61K31/165

ADD.

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                         | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2004/266743 A1 (MCMAHON ELLEN G [US] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30)<br>paragraph [0332] - paragraph [0344]<br>paragraph [0169]<br>table 1                         | 1-11                  |
| X         | WO 2006/041974 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FELDMAN DAVID LOUIS [US];) 20 April 2006 (2006-04-20)<br>example 2<br>page 12, paragraph 6<br>-----<br>-/- | 1,2,8,<br>12,13       |

☒ 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)

"O" 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

"X" 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

"Y" 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.

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2010

Date of mailing of the international search report

09/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/EP2010/050886

(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Relevant to claim No. |
|-----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | <p>OH B H ET AL: "Aliskiren, an Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Sustained 24-Hour Blood Pressure Control in Patients With Hypertension"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 49, no. 11, 20 March 2007 (2007-03-20), pages 1157-1163, XP022666236</p> <p>ISSN: 0735-1097</p> <p>[retrieved on 2007-03-14]</p> <p>the whole document</p> | 1-13                  |
| Y         | <p>-----</p> <p>LOPES C M ET AL: "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 323, no. 1-2, 12 October 2006 (2006-10-12), pages 93-100, XP025113222</p> <p>ISSN: 0378-5173</p> <p>[retrieved on 2006-10-12]</p> <p>the whole document</p>                                                                                            | 1-13                  |
| Y         | <p>-----</p> <p>MUNDAY D L ET AL: "Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 52, no. 2, 1 June 1989 (1989-06-01), pages 109-114, XP025544034</p> <p>ISSN: 0378-5173</p> <p>[retrieved on 1989-06-01]</p> <p>the whole document</p> <p>-----</p>                                    | 1-13                  |

93

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/050886

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date         |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|-----------------------------|
| US 2004266743                             | A1                  | 30-12-2004                 | NONE                        |
| WO 2006041974                             | A1                  | 20-04-2006                 | AU 2005294318 A1 20-04-2006 |
|                                           |                     |                            | AU 2010200833 A1 01-04-2010 |
|                                           |                     |                            | BR PI0516128 A 26-08-2008   |
|                                           |                     |                            | CA 2580862 A1 20-04-2006    |
|                                           |                     |                            | EP 1799199 A1 27-06-2007    |
|                                           |                     |                            | JP 2008515903 T 15-05-2008  |
|                                           |                     |                            | KR 20070101843 A 17-10-2007 |
|                                           |                     |                            | US 2008085914 A1 10-04-2008 |

34

# 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  
05 de Agosto de 2010 (05.08.2010)

(10) Número de Publicación Internacional  
PCT WO 2010/086312 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente:

A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/48 (2006.01)  
A61K 9/20 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)  
A61K 9/28 (2006.01) A61K 31/165 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:

PCT/EP2010/050886

(22) Fecha de Presentación Internacional:

27 de Enero de 2010 (27.01.2010)

(25) Idioma de Presentación:

Inglés

(26) Idioma de Publicación:

Inglés

(30) Información de Prioridad

09151496.8 28 de Enero de 2009 (28.01.2009) EP

(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): **DESSET-BRÈTHES, Sabine** [FR/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH). **HIRSCH, Stefan** [DE/CH]; Novartis Pharma AG, Postfach, CH-4002 Basilea (CH).

(74) Agente : **GRAFF, Alan**; Novartis Pharma AG, Departamento de Patentes, CH-4002 Basilea (CH).

(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, 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, 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, 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, TH, 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), Eurasiáticos (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europeos (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, 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, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaraciones de acuerdo con la Regla 4.17:

-- con respecto al derecho de la solicitante de solicitar y otorgársele una patente (Regla 4.17(ii))

Publicada:

-- con reporte de búsqueda internacional (Art. 21(3))  
-- antes del vencimiento del límite de tiempo para enmendar las reivindicaciones, y para volverse a publicar en el caso de recibirse las enmiendas (Regla 48.2(h))

(54) Título : **FORMULACIONES GALÉNICAS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS**

(57) Resumen:

La presente solicitud se refiere a una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral en la forma de una tableta que tiene un núcleo y un recubrimiento externo, en donde: - el núcleo de la tableta comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y - el recubrimiento externo está en la forma de un recubrimiento de película, el cual tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o una funcionalidad de liberación controlada. De preferencia, la tableta de núcleo es parte de un sistema de múltiples partículas, en particular una minitableta. La forma de dosificación oral sólida es en particular adecuada para uso pediátrico.

**WO 2010/086312 A1**

4  
m

## FORMULACIONES GALÉNICAS DE COMPUESTOS ORGÁNICOS

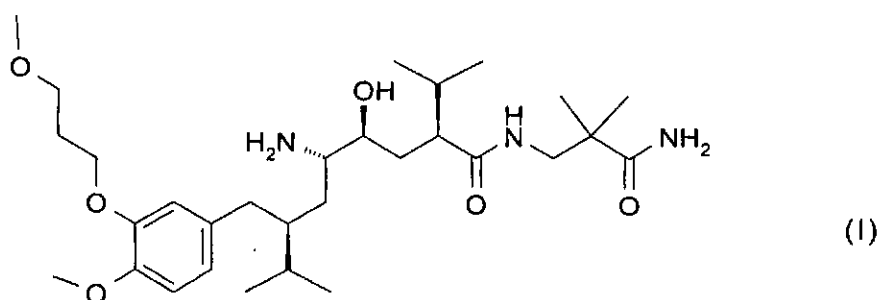
La presente invención se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende un inhibidor de renina oralmente activo, Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de hemi-fumarato del mismo, como el ingrediente activo, en un medio portador adecuado, y un recubrimiento externo en la forma de un recubrimiento de película. En particular, la presente invención proporciona una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de hemi-fumarato del mismo, solo o en combinación con otro agente activo, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica y/o en los pacientes que tienen problemas para tragar como un resultado de una enfermedad o debido a su edad. La presente invención también se refiere a los procesos para la preparación de esta forma de dosificación oral sólida, y al uso de la misma como un medicamento.

En lo siguiente, el término "Alisquireno," si no se define de una manera específica, se debe entender como la base libre al igual que como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular un hemi-fumarato del mismo.

La renina liberada desde los riñones disocia el 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 mediante vasoconstricción arterial, como indirectamente mediante la liberación de 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, y también es bien tolerado. El Alisquireno en la forma de la base libre, está representado por la siguiente fórmula:



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.

Hasta la fecha, no se han conducido estudios en niños con hipertensión, con Alisquireno como una mono-terapia o en combinación con otros agentes contra la hipertensión. Debido a que el Alisquireno es el primero de una nueva clase de agentes contra la hipertensión, (Daugherty y colaboradores, 2008) ofrece un beneficio potencial, comparándose con otras terapias actuales disponibles para los niños de 0.5 a 17 años de edad con hipertensión.

A medida que aumenta la prevalencia de hipertensión en los niños (Sorof y colaboradores, 2004), serán de un significado creciente las alternativas de tratamiento adicionales a las que se encuentran actualmente disponibles. El Alisquireno puede ser en particular importante en los niños de 6 a 17 años de edad con hipertensión esencial debido a que se ha demostrado que el Alisquireno es de una eficacia comparable en los pacientes adultos obesos, comparándose con aquéllos de un índice de masa corporal (BMI) normal. (Jensen y colaboradores 2008). Se piensa que la obesidad es un contribuyente mayor para la hipertensión esencial en los niños de edad escolar y en los adolescentes (Weinberger y colaboradores 2008).

La hipertensión en los niños, aunque es menos prevalente que la hipertensión en adultos, representa una necesidad médica insatisfecha debido a que los pacientes pediátricos con hipertensión combinada con disfunción renal, enfermedad cardíaca, o diabetes, tienen más probabilidades de requerir de una terapia con agentes farmacológicos. En adición, la prevalencia creciente de obesidad en los niños en edad escolar y en los adolescentes de todo el mundo, es la causa subyacente del creciente aumento de hipertensión pediátrica (Weinberger y colaboradores 2008). Esto se complica además por la falta de recomendaciones de dosificación pediátrica apoyadas por estudios clínicos controlados de selección aleatoria, y de formulaciones de fármacos pediátricos apropiados para la edad.

Los agentes actualmente disponibles incluyen inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueadores del canal de calcio, bloqueadores  $\beta$ , y ARBs. Una revisión de un estudio reciente de 438 nefrólogos pediátricos norteamericanos indicó que la mayoría utilizaban los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIs), seguidos por los bloqueadores del canal de calcio (47 por ciento y 37 por ciento, respectivamente), en el tratamiento de hipertensión primaria de primera línea. Los bloqueadores-beta eran utilizados como un agente de primera línea solamente por el 7 por ciento de los respondentes, pero en la terapia de segunda línea por el 17 por ciento (Chesney y Jones 2007). También se han utilizado diuréticos, tales como hidroclorotiazida (HCTZ) en el tratamiento de hipertensión en los pacientes

pediátricos; sin embargo y por consiguiente, hasta ahora no se ha hecho ningún estudio controlado de hipertensión pediátrica con hidroclorotiazida (HCTZ).

Las nuevas opciones de tratamiento contra la hipertensión, tales como el Alisquireno, pueden ayudar a los médicos a resolver algunas de las cuestiones citadas anteriormente en adultos. Hasta la fecha, no ha habido estudios con Alisquireno para el tratamiento de hipertensión en los niños; un fármaco que ofrece un mecanismo de acción diferente y, por consiguiente, tendría el potencial para proporcionar la alternativa de tratamiento para los niños de 0.5 a 17 años de edad hipertensos.

En el uso pediátrico, la administración oral de los agentes farmacéuticos en la forma de soluciones, polvos, gránulos, o tabletas, o tabletas recubiertas de película o cápsulas, tiene ciertas ventajas sobre las formas de administración alternativas, tales como la administración parenteral, es decir, la administración intravenosa o intramuscular. Las enfermedades que requieren del tratamiento con formulaciones inyectables dolorosas se consideran más graves que las condiciones que se pueden tratar con formas de dosificación oral. Sin embargo, se sostiene que la mayor ventaja con las formulaciones orales es su idoneidad para la auto-administración, mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayoría de los casos por un médico o por personal paramédico.

El Alisquireno comercializado está disponible en una forma de dosificación oral como una tableta recubierta de película de

liberación inmediata que baja hasta una concentración de 150 miligramos. Ésta es una tableta redonda no divisible de aproximadamente 11 milímetros de diámetro y aproximadamente 4 milímetros de espesor y, por consiguiente, no satisface los  
5 requerimientos de una formulación pediátrica en términos de concentración, flexibilidad de dosificación, aceptabilidad por parte del paciente (capacidad para tragar), y tamaño.

También, las propiedades fisico-químicas y el sabor extremadamente amargo de la sustancia de fármaco precluyen el  
10 desarrollo de una formulación líquida u oral que sea una norma de cuidado para los niños de 0.5 a 17 años de edad.

Por consiguiente, es una necesidad insatisfecha desarrollar y proporcionar un régimen de tratamiento para el tratamiento de hipertensión en los niños, y además una formulación pediátrica de  
15 Alisquireno que se deshaga de las deficiencias de la tableta recubierta de película de liberación inmediata de Alisquireno comercializada en términos de una aplicación pediátrica, que sea una formulación que tenga el tamaño, la flexibilidad de dosificación, y el sabor requeridos para su aplicación en los niños, y que  
20 mantenga una biodisponibilidad comparable a la del producto de fármaco comercializado.

Sin embargo, la mayoría de las formulaciones pediátricas comúnmente utilizadas que son apropiadas para los niños, tales como jarabes y otras formulaciones líquidas, no son adecuadas  
25 debido a las propiedades fisico-químicas y al sabor extremadamente

amargo del Alisquireno, que prohíben el desarrollo de estas formulaciones pediátricas comúnmente utilizadas. Se encontró, por ejemplo, que no era factible desarrollar formulaciones líquidas de Alisquireno, debido a que no se pudieron identificar edulcorantes y/o

5    saborizantes y/o modificadores de viscosidad que proporcionaran un enmascaramiento de sabor suficiente para lograr un sabor que fuera aceptable para los niños. El desarrollo de una formulación líquida, por ejemplo, en la forma de una suspensión con un sabor menos amargo, era adicionalmente impedido debido a la solubilidad muy

10   alta en agua (>350 gramos/litro entre un pH de 1 y 8) del compuesto de Alisquireno. Adicionalmente, un estudio clínico previo había demostrado que la biodisponibilidad de la formulación líquida de Alisquireno era más baja que aquélla de las formas orales sólidas.

El polvo recubierto o los gránulos recubiertos para

15   reconstitución tampoco se consideraron adecuados, debido a que las altas cantidades esperadas de polímero requeridas para lograr el enmascaramiento de sabor con la alta área superficial, no habrían sido aceptables para el uso pediátrico en los grupos de edades propuestos.

20       Además, las propiedades físico-químicas del Alisquireno tampoco favorecen el polvo recubierto o los gránulos recubiertos, debido a la naturaleza altamente higroscópica del compuesto.

Esta alta higroscopicidad del Alisquireno argumentaría contra el desarrollo de un producto de fármaco/formulación con un área

25   superficial tan alta, debido a la absorción de humedad y a su impacto

sobre la estabilidad, que ya demostró ser un problema para las formulaciones de tabletas recubiertas de película de Alisquireno comercializadas hechas para la población adulta.

Además, las esferas recubiertas de película acomodadas en  
5 capas con el Alisquireno, tampoco se consideraron adecuadas como una forma de dosificación, debido a que la sustancia de fármaco cambiaba su comportamiento polimórfico hasta amorfo, el cual puede tener un efecto perjudicial sobre la estabilidad del producto de fármaco.

10 También se sabía que la preparación de formulaciones orales en la forma de tabletas de una manera confiable y robusta, era técnicamente difícil.

Una de estas dificultades es causada, por ejemplo, por el hábito de cristal en forma de aguja del Alisquireno, el cual tiene una  
15 influencia negativa sobre las propiedades a granel de la sustancia de fármaco, por ejemplo, las propiedades de flujo y la densidad a granel. El comportamiento en la compresión de la sustancia de fármaco es pobre, conduciendo a enlaces débiles inter-partículas y a cambios de polimorfismos bajo presión. El Alisquireno tiene un fuerte  
20 componente elástico que también conduce a un debilitamiento de los enlaces inter-partículas. La calidad de la sustancia de fármaco es variable, con efectos sobre la procesabilidad de una tableta, por ejemplo, la distribución de tamaños de partículas, la densidad a granel, la fluidez, el comportamiento con la humectación, el área  
25 superficial, y la tendencia a la adhesión.

Más aún, el Alisquireno es altamente higroscópico. En contacto con el agua, el polimorfismo de la sustancia de fármaco cambia hasta un estado amorfo, que muestra una estabilidad inferior comparándose con el estado cristalino. La combinación de estos problemas hace extremadamente difícil un proceso de fabricación de tabletas convencional.

La compresión directa no es una opción factible para la producción de rutina del Alisquireno debido, por ejemplo, a la estructura de las partículas en forma de aguja, a la pobre fluidez con los problemas de procesabilidad resultantes, y a los problemas de uniformidad de dosis.

Otras formas de dosificación que algunas veces son consideradas para uso pediátrico son las formulaciones en la forma de minitabledas, las cuales se pueden proporcionar con o sin una pequeña cantidad de alimento blando, por ejemplo, natilla o puré de verduras. Sin embargo, la combinación de las dificultades técnicas resumidas anteriormente hace extremadamente difícil un proceso de fabricación de tabletas convencional para la producción de minitabledas, tal como se describe en la Publicación Internacional Número WO2005/089729. Debido a estas dificultades técnicas, tampoco se esperó que esta opción condujera a un resultado aceptable.

Sin importar las dificultades técnicas en la formulación del Alisquireno, se desarrollaron adaptaciones adecuadas del proceso dentro del alcance de la presente invención, en la producción de

minitables, lo cual hizo posible superar las muchas dificultades técnicas y proporcionar una forma de dosificación unitaria sólida de Alisquireno para su administración oral en la forma de una minitabla con un núcleo y un recubrimiento externo, en donde:

5       - el núcleo de la tableta comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

      - el recubrimiento externo está en la forma de un recubrimiento de película, el cual tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o una funcionalidad de liberación controlada, en particular  
10       un recubrimiento de película que es capaz de enmascarar el sabor amargo del compuesto de Alisquireno.

En particular, la presente invención proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de Alisquireno para su administración oral  
15       en la forma de minitables recubiertas como una formulación pediátrica apropiada para la edad, que satisface los requerimientos técnicos, de administración, y farmacocinéticos.

La forma de dosificación unitaria de acuerdo con la presente invención no está restringida a una aplicación en los niños, sino que  
20       se puede utilizar en general, por ejemplo, en pacientes con dificultades para tragar debido a una enfermedad o a la edad del paciente.

En una modalidad de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como se describe anteriormente en la  
25       presente, en donde la minitabla mencionada tiene un tamaño de



entre 1 milímetro, y 3 milímetros, en particular de entre 1.25 milímetros y 2.5 milímetros, pero particularmente de entre 1.5 milímetros y 2.5 milímetros.

En una modalidad de la invención, la minitableta tiene un tamaño de 2 milímetros.

En una modalidad de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida en la forma de una minitableta como se describe anteriormente en la presente, en donde la minitableta mencionada contiene el agente activo que consiste enteramente en Alisquireno, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en una cantidad en el intervalo de entre aproximadamente 2 miligramos y aproximadamente 4 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria, en particular de entre aproximadamente 2.5 miligramos y 3.5 miligramos de la base libre por forma de dosificación unitaria.

En una modalidad de la invención, la minitableta contiene 3.125 miligramos de Alisquireno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo/tableta.

En una modalidad de la invención, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida como se describe anteriormente en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado tiene una funcionalidad de liberación controlada.

En una modalidad de la invención, el recubrimiento de película mencionado tiene un perfil de liberación dependiente del pH.

En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación

unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado conduce a una disolución *in vitro* del Alisquireno de aproximadamente el 75 por ciento o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 96 por ciento o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 98 por ciento o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 2 (variante A).

En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado conduce a una disolución *in vitro* del Alisquireno de aproximadamente el 70 por ciento o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 95 por ciento o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 98 por ciento o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 4.5 (variante A).

En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado conduce a una disolución *in vitro* del Alisquireno de aproximadamente el 4 por ciento o menos después de 10 minutos, de aproximadamente el 32 por ciento o menos después de 20 minutos, y de aproximadamente el 70 por ciento o menos después de 30 minutos, a un pH de aproximadamente 6.8 (variante A).

En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la

A

presente, en donde el recubrimiento de película mencionado comprende un copolímero de metacrilato butilado básico como el agente formador de película.

5 En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado comprende una dispersión acuosa de etil-celulosa as el agente formador de película y, opcionalmente, una hipromelosa como un agente formador de poros en el agente formador de película.

10 En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en donde el recubrimiento de película mencionado comprende un copolímero de metacrilato de amonio, en particular un copolímero de metacrilato de amonio Tipo A y/o un copolímero de metacrilato de amonio Tipo B como el agente formador de película.

15 En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en particular, una sal de hemi-fumarato del mismo, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica, pero en particular una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente.

20 En una modalidad, se proporciona una forma de dosificación unitaria sólida, para utilizarse en el tratamiento de hipertensión,

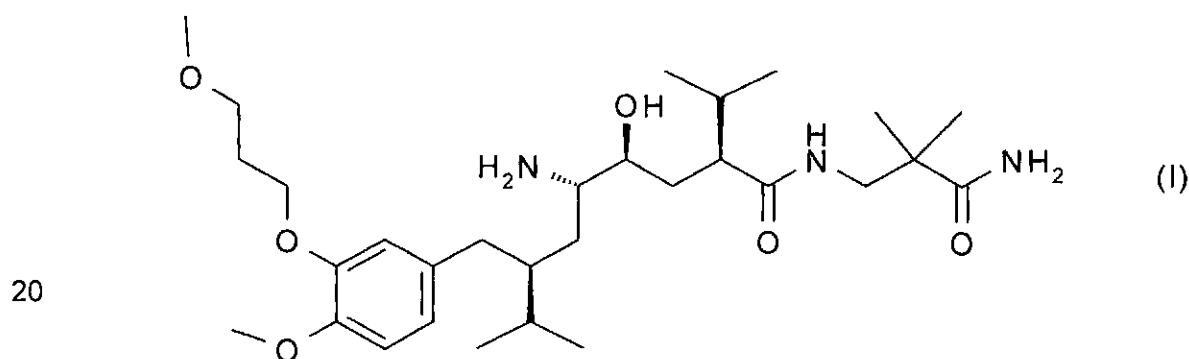
25

insuficiencia cardíaca congestiva, angina, infarto de miocardio, arterioesclerosis, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, insuficiencia renal, enfermedad vascular periférica, hipertrofia de ventrículo izquierdo, disfunción cognitiva, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, pero en particular una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente.

#### Definiciones:

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

El término "Alisquireno," se refiere a un compuesto representado por la siguiente fórmula:



y químicamente definido 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.

25 En lo anterior y en lo siguiente, el término "Alisquireno", si no

22

se define de una manera específica, se debe entender como la base libre al igual que como una sal del mismo, en especial una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, tal como un hemi-fumarato, sulfato ácido, orotato o nitrato, más preferiblemente un hemi-fumarato del mismo.

Como se describe anteriormente, de una manera más preferible, la sal de hemi-fumarato del mismo que se da a conocer específicamente en la Patente Europea Número EP 678503 A como el Ejemplo 83.

El Alisquireno, en particular, un hemi-fumarato del mismo, es un inhibidor de renina que se sabe que es efectivo en el tratamiento de la reducción de la presión sanguínea sin importar la edad, el sexo, o la raza, y también es bien tolerado.

El término "liberación", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso mediante el cual la forma farmacéutica de dosificación oral se pone en contacto con un fluido, y el fluido transporta los fármacos hacia afuera de la forma de dosificación hacia el fluido que rodea la forma de dosificación. La combinación de velocidad de suministro y duración de suministro exhibida por una forma de dosificación dada en un paciente, se puede describir como su perfil de liberación *in vivo*. Los perfiles de liberación de las formas de dosificación pueden exhibir diferentes velocidades y duraciones de liberación, y pueden ser continuos. Los perfiles de liberación continuos incluyen perfiles de liberación en donde uno o más ingredientes activos se liberan continuamente, ya sea a una

velocidad constante o variable.

Para los propósitos de la presente solicitud, una formulación de liberación inmediata es una formulación que muestra una liberación de las sustancias activas que no se modifica deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de fabricación especial.

Para los propósitos de la presente solicitud, una "formulación de liberación modificada" es una formulación que muestra una liberación de las sustancias activas, que es modificada deliberadamente mediante un diseño de formulación o método de fabricación especial. Esta liberación modificada se puede obtener típicamente demorando el tiempo de liberación del ingrediente activo. Típicamente, para los propósitos de la presente invención, una liberación modificada se refiere a una liberación demorada por 30 a 60 minutos.

El término "demora de tiempo", como se utiliza en la presente, se refiere al período de tiempo entre la administración de una forma de dosificación que comprende la composición de la invención, y la liberación del ingrediente activo a partir de un componente particular de la misma.

El término "lapso de tiempo", como se utiliza en la presente, se refiere al tiempo entre la liberación del ingrediente activo a partir de un componente de la forma de dosificación, y la liberación del ingrediente activo a partir de otro componente de la forma de dosificación.

El término "desintegración", como se utiliza en la presente, se



refiere a un proceso en donde la forma farmacéutica de dosificación oral, 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 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 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.

El término "disolución", como se utiliza en la presente, se refiere a un proceso mediante el cual una sustancia sólida, en la presente los ingredientes activos, se dispersa en una forma molecular en un medio. La velocidad de disolución de los ingredientes activos de la forma farmacéutica de dosificación oral de la invención, se define por la cantidad de sustancia de fármaco que entra en solución por unidad de tiempo bajo condiciones estandarizadas de interfase de líquido/sólido, temperatura, y composición de solvente. La velocidad de disolución se mide mediante métodos convencionales conocidos por la persona experta en la materia, véase el procedimiento armonizado estipulado en las

Farmacopeas USP <711> y EP 2.9.3 y JP. Para los propósitos de esta invención, la prueba es para medir la disolución de los ingredientes activos individuales, que se lleva a cabo siguiendo la Farmacopea USP <711> a un pH de 2.0, utilizando un método de  
5 canastilla a 100 rpm (rotaciones por minuto). El medio de disolución es de preferencia un regulador, típicamente un regulador de fosfato, en especial uno como se describe en el ejemplo de "Prueba de Disolución". La molaridad del regulador es de preferencia de 0.1 M.

El término "minitabletas", dentro del alcance esta solicitud,  
10 denota tabletas pequeñas con un peso global de aproximadamente 2 a 30 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 4 a 9 miligramos, por ejemplo de aproximadamente 7 miligramos en su forma no recubierta. Las minitabletas son una forma específica de multiparticulados, como se definen en la presente. Se pueden  
15 preparar como se describe en la presente, incluyendo la preparación a partir de otros multiparticulados más pequeños, tales como partículas, gránulos o perlas. Las minitabletas pueden tener cualquier forma para tabletas conocida por la persona experta, por ejemplo redonda, por ejemplo con un diámetro de aproximadamente  
20 1.25 a 3 milímetros; cilíndrica, por ejemplo con una cara superior convexa y una cara inferior convexa, y, por ejemplo, con un diámetro cilíndrico y altura independientemente uno de la otra, de 1 a 3 milímetros; o minitabletas biconvexas, por ejemplo, cuya altura y diámetro son aproximadamente iguales, y son de 1.25 a 3 milímetros.

25 El núcleo de la minitableta de acuerdo con la invención puede

comprender aditivos o excipientes que son adecuados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención. Se pueden utilizar auxiliares de formación de tabletas, comúnmente utilizados en la formulación de tabletas, y se hace referencia a la extensa literatura sobre la materia; véase en particular Fiedler's "Lexikon der Hilfsstoffe," 4a. Edición, ECV Aulendorf 1996, el cual se incorpora a la presente como referencia. Estos incluyen, pero no se limitan a, rellenos, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, rellenos o diluyentes, tensoactivos, formadores de película, reblandecedores, pigmentos, y similares.

La presente invención de la misma manera se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno como un aditivo. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, desintegrantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen anteriormente.

La presente invención de la misma manera se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un

relleno y un desintegrante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, lubricantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y  
5 similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen anteriormente en la presente.

La presente invención de la misma manera se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal  
10 farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno, un desintegrante, y un lubricante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, derrapantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y  
15 similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen anteriormente en la presente.

La presente invención de la misma manera se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal  
20 farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un relleno, un desintegrante, un lubricante y un derrapante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, aglutinantes, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y  
25 similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son



de preferencia aquéllas que se definen anteriormente en la presente.

La presente invención de la misma manera se refiere a una forma de dosificación oral sólida, la cual comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, como un agente activo, y un  
5 relleno, un desintegrante, un lubricante, un derrapante y un aglutinante como aditivos. Otros aditivos incluyen, pero no se limitan a, agentes estabilizantes, diluyentes, tensoactivos, formadores de película, pigmentos, reblandecedores y agentes contra la adhesión, y  
10 similares. Las cantidades del ingrediente activo y otros aditivos son de preferencia aquéllas que se definen anteriormente en la presente.

Uno o más de estos aditivos pueden ser seleccionados y utilizados por una persona experta en este campo teniendo consideración de las propiedades deseadas particulares de la forma  
15 de dosificación oral sólida mediante experimentación de rutina y sin ninguna carga indebida.

En una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, un relleno o un diluyente, tal como, por ejemplo, azúcar de confitería, azúcar comprimible, dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol,  
20 almidones, por ejemplo, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), celulosa en polvo, sorbitol, sacarosa y talco. De preferencia, celulosa microcristalina, por ejemplo, los productos  
25 disponibles bajo las marcas comerciales registradas AVICEL,

FILTRAK, HEWETEN o PHARMACEL. Un relleno muy preferido es celulosa microcristalina, en particular, con una densidad de aproximadamente 0.45 gramos/cm<sup>3</sup>, por ejemplo, AVICEL.

Como los desintegrantes, se pueden mencionar en particular  
5 carboxi-metil-celulosa de calcio (CMC-Ca), carboxi-metil-celulosa  
sodio (CMC-Na), polivinil-pirrolidona (PVP) reticulada (por ejemplo,  
CROSPVIDONA, POLIPLASDONE o KOLLIDON XL), ácido alginico,  
alginato de sodio y goma guar, más preferiblemente polivinil-  
pirrolidona (PVP) reticulada (CROSPVIDONA), carboxi-metil-  
10 celulosa (CMC) reticulada (Ac-di-Sol), almidón de carboxi-metilo  
sódico (PRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante muy preferido es  
CROSPVIDONA.

Como los lubricantes se pueden mencionar en particular  
estearato de magnesio (Mg), estearato de aluminio (Al) o de calcio  
15 (Ca), PEG 4000 a 8000 y talco, aceite de ricino hidrogenado, ácido  
esteárico y las sales del mismo, ésteres de glicerol, estearil-fumarato  
de sodio (Na), aceite de semilla de algodón hidrogenado, y otros. Un  
lubricante muy preferido es el estearato de magnesio (Mg).

Como los derrapantes se pueden mencionar en particular sílice  
20 coloidal, tal como dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, AEROSIL,  
tri-silicato de magnesio (Mg), celulosa en polvo, almidón, talco y  
fosfato de calcio tribásico, o combinaciones de éstos con rellenos o  
aglutinantes, por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada  
(PROSOLV). Un derrapante muy preferido es dióxido de silicio  
25 coloidal (por ejemplo, AEROSIL 200).

Como los aglutinantes para la granulación húmeda, se pueden mencionar en particular polivinil-pirrolidonas (PVP), por ejemplo, PVP K 30, HPMC, por ejemplo, los grados de viscosidad de 3 o 6 cps, y polietilenglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 4000. Un  
5 aglutinante muy preferido es PVP K 30.

Por consiguiente, en una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, un relleno, en particular celulosa microcristalina.

En una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de  
10 acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, en adición a un relleno, un desintegrante, en particular celulosa microcristalina y Crospovidona.

En una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, en  
15 adición a un relleno y un desintegrante, un lubricante, en particular celulosa microcristalina, Crospovidona y estearato de magnesio.

En una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, en adición a un relleno, un desintegrante y un lubricante, un derrapante,  
20 en particular celulosa microcristalina, Crospovidona, estearato de magnesio y dióxido de silicio coloidal.

En una modalidad, la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende, como un aditivo, en adición a un relleno, un desintegrante, un lubricante y un derrapante,  
25 un aglutinante, en particular celulosa microcristalina, Crospovidona,

estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, y Povidona.

En particular, los núcleos de la minitableta de acuerdo con la presente invención, y como se describe en la presente, se pueden comprimir a partir de una mezcla del mismo granulado que la  
5 formulación comercializada de Alisquireno SPP100 y una fase exterior o externa, en particular una fase externa que comprende una cantidad más alta de estearato de magnesio y ningún súper-desintegrante, comparándose con la formulación comercializada de referencia.

10 La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, derrapante, aglutinante, desintegrante, relleno o diluyente, y lubricante o recubrimiento de película, puede variar dentro de los intervalos convencionales en la materia. Por consiguiente, por ejemplo, la cantidad de lubricante puede variar dentro de un intervalo  
15 del 0.2 al 5 por ciento en peso, en particular; para el estearato de magnesio (Mg) del 1.0 por ciento al 3.0 por ciento en peso, por ejemplo, del 1.5 por ciento al 2.5 por ciento en peso; la cantidad de aglutinante puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo, del 2.5 por  
20 ciento al 4.5 por ciento en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 20 por ciento en peso, por ejemplo, del 3 por ciento al 5 por ciento en peso; la cantidad de relleno o diluyente puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 80 por ciento en peso, por ejemplo, del  
25 20 al 50 por ciento en peso; mientras que la cantidad de derrapante

puede variar dentro de un intervalo del 0 a aproximadamente el 5 por ciento en peso, por ejemplo, del 0.4 al 1.0 por ciento en peso; y la cantidad de recubrimiento de película puede variar dentro de un intervalo de 0 a 5 miligramos/cm<sup>2</sup>, por ejemplo, de 0.4 miligramos/cm<sup>2</sup> a 0.7 miligramos/cm<sup>2</sup>.

Es una característica de las presentes formas de dosificación oral sólida, que contienen solamente una cantidad relativamente pequeña de aditivos, dado el alto contenido del agente activo. Esto hace posible la producción de formas de dosificación unitaria físicamente pequeñas. La cantidad total de aditivos en una dosificación unitaria no recubierta dada puede ser de aproximadamente el 65 por ciento o menos en peso, basándose en el peso total de la forma de dosificación oral sólida, más particularmente de aproximadamente el 60 por ciento o menos. De preferencia, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 35 por ciento al 58 por ciento en peso, muy particularmente, el contenido de aditivo está en el intervalo de aproximadamente el 50 por ciento a aproximadamente el 56 por ciento en peso basándose en el hemi-fumarato.

Una cantidad preferida de un relleno en el núcleo de la tableta, en especial de celulosa microcristalina, está en el intervalo de aproximadamente el 30 por ciento al 40 por ciento, en particular de aproximadamente el 33 por ciento al 40 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de un aglutinante en el núcleo de la

tableta, en especial de Povidona, está en el intervalo de aproximadamente el 2.5 por ciento al 4.5 por ciento, en particular de aproximadamente el 3 por ciento al 4 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

5           Una cantidad preferida de un desintegrante en el núcleo de la tableta, en especial de CROSPVIDONA, está en el intervalo de aproximadamente el 3 por ciento al 5 por ciento, en particular de aproximadamente el 3.5 por ciento al 4.5 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

10           Una cantidad preferida de un derrapante en el núcleo de la tableta, en especial de dióxido de silicio coloidal, está en el intervalo de aproximadamente el 0.4 al 1.0 por ciento, en particular de aproximadamente el 0.6 por ciento al 0.9 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

15           Una cantidad preferida de un lubricante en el núcleo de la tableta, en especial de estearato de magnesio (Mg), está en el intervalo de aproximadamente el 1.5 por ciento al 3 por ciento, en particular de aproximadamente el 1.5 por ciento al 2.5 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

20           Una cantidad preferida de un recubrimiento de película está en el intervalo de aproximadamente 0.4 miligramos/cm<sup>2</sup> a 0.7 miligramos/cm<sup>2</sup> por forma de dosificación unitaria.

Las cantidades preferidas de Alisquireno y de los aditivos se muestran adicionalmente en los Ejemplos ilustrativos.

25           Las cantidades absolutas de cada aditivo, y las cantidades en

relación con otros aditivos, dependen similarmente de las propiedades deseadas de la forma de dosificación oral sólida, y también pueden ser seleccionadas por el experto mediante experimentación de rutina sin una carga indebida. Por ejemplo, la

5 forma de dosificación oral sólida se puede seleccionar para exhibir una liberación acelerada y/o demorada del agente activo con o sin un control cuantitativo de la liberación del agente activo.

En una modalidad específica de la invención, se utiliza celulosa microcristalina como un relleno/aglutinante; Crospovidona

10 como un desintegrante, Povidona como un relleno/aglutinante, etanol con isopropanol al 5 por ciento como un líquido de granulación, el cual se puede remover posteriormente durante el procesamiento, Sílice coloidal anhidro / Dióxido de silicio coloidal como un derrapante, y estearato de magnesio como el lubricante, en

15 particular en una concentración como se muestra en los Ejemplos ilustrativos.

En particular, el estearato de magnesio en la fase externa puede estar presente en un intervalo de concentración de entre aproximadamente el 1.5 por ciento al 3 por ciento, en particular de

20 aproximadamente el 1.5 por ciento al 2.5 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria.

Los núcleos de la minitableta de acuerdo con la presente invención, y como se describe en la presente, se pueden recubrir con un recubrimiento, en donde este recubrimiento puede servir para

25 enmascarar el sabor amargo de la sustancia de fármaco, y por

consiguiente, para mejorar el cumplimiento por parte del paciente y/o para controlar la liberación del compuesto activo de Alisquireno *in vitro* e *in vivo*.

Las formas de dosificación oral sólidas de acuerdo con la presente invención, por consiguiente, también se pueden proporcionar en la forma de tabletas recubiertas o grageas, en particular de tabletas recubiertas de película o grageas, en cuyo caso, a la forma de dosificación oral sólida se le proporciona un recubrimiento, típicamente un polímero como HPMC, PVP o similares, azúcar, shellac u otro recubrimiento de película enteramente convencional en este campo. Se dirige la atención hacia los numerosos métodos de recubrimiento conocidos empleados en la materia, por ejemplo, recubrimiento por aspersión en un lecho fluidizado, por ejemplo, mediante los métodos conocidos utilizando los aparatos disponibles en Aeromatic, Glatt, Wurster o Hüttlin, en un recubridor de bandeja perforada, por ejemplo, mediante los métodos conocidos utilizando los aparatos de Accela Cota, Glatt, Driam u otros, u otros métodos convencionales en este campo. En estos métodos se pueden emplear los aditivos comúnmente utilizados en confitería.

En una variante, las minitables se recubren con un material enmascarador de sabor, por ejemplo, un poliacrilato, de preferencia un Eudragit<sup>R</sup>, tal como Eudragit<sup>R</sup>-E o Eudragit<sup>R</sup>-RD100 ó -RS/RL (véase *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, loc. cit. posteriormente, página 362), en especial Eudragit<sup>R</sup>-E.

19

Los materiales de recubrimiento adecuados para las composiciones de la invención incluyen poliacrilatos, en especial polimetacrilatos, de preferencia:

1. a) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, ésteres de ácido metacrílico, ácido acrílico, y ésteres de ácido acrílico;

2. b) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo), y metacrilato de metilo; o

10 3. c) un copolímero formado a partir de monómeros seleccionados a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio;

más preferiblemente aquéllos mencionados en 2.b), por ejemplo, aquéllos disponibles en Evonik bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup>;

Los polímeros poliacrílicos especialmente preferidos son:

1. 1) los copolímeros de 1:1 formados a partir de monómeros seleccionados a partir de ácido metacrílico, y ésteres de ácido metacrílico de alquilo inferior, tales como los copolímeros de 1:1 formados a partir de ácido metacrílico y metacrilato de metilo disponibles bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> L, por ejemplo, Eudragit<sup>R</sup> L100, y el copolímero de 1:1 de ácido metacrílico y etil-éster de ácido acrílico, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> L100-55;

25 2. 2) el copolímero de 1:2:1 formado a partir de

metacrilato de butilo, metacrilato de (2-dimetil-amino-etilo), y metacrilato de metilo, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> E; y

3. 3) el copolímero de 1:2:0.2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio, disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> RL; o el copolímero de 1:2:0.1 correspondiente disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> RS; o el copolímero de 1:2:0.2 formado a partir de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, y cloruro de etil-metacrilato de trimetil-amonio, el cual está en combinación con carboxi-metil-celulosa, y está disponible bajo la marca comercial registrada Eudragit<sup>R</sup> RD;

más preferiblemente aquéllos mencionados en 2.2).

Los poliacrilatos anteriores tienen de preferencia un peso molecular promedio de aproximadamente 50'000 a aproximadamente 500'000, por ejemplo, de aproximadamente 150'000.

Se ha encontrado que los poliacrilatos, en especial Eudragit<sup>k</sup> E, son particularmente adecuados para el recubrimiento de las formas de dosificación sólidas que comprenden Alisquireno en la forma de la base libre así como en la forma de sus sales, por ejemplo, hemi-fumarato de Alisquireno, por ejemplo, debido a que un recubrimiento con Eudragit<sup>R</sup> E no se disuelve fácilmente al pH neutro de la boca, sino que solamente en valores de pH debajo de 5, y por consiguiente, impide la disolución del sabor amargo del Alisquireno hasta su transferencia hacia el estómago.

Los materiales de recubrimiento, como se definen anteriormente en la presente, se pueden utilizar en mezcla con excipientes adicionales convencionales en las formulaciones de recubrimiento, por ejemplo talco, estearato de magnesio, o dióxido de silicio, por ejemplo ácido silícico amorfo sintético del tipo Syloid<sup>R</sup> (Grace), por ejemplo Syloid<sup>R</sup> 244 FP, o dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil<sup>R</sup>, por ejemplo, Aerosil<sup>R</sup> 200, o agentes humectantes, por ejemplo dodecil-sulfato de sodio, o los polietilenglicoles o polisorbatos anteriormente mencionados.

En otro aspecto, las formas de dosificación sólidas pueden comprender un recubrimiento adicional, por ejemplo, una capa de material anti-adherente aplicada sobre uno de los recubrimientos anteriormente mencionados, por ejemplo, la cual comprende un producto de dióxido de silicio coloidal, por ejemplo, Aerosil<sup>R</sup>, el cual puede evitar la adhesión de las formas de dosificación sólidas unas a otras, o a las paredes del material contenedor, por ejemplo, una cápsula.

Las composiciones especialmente preferidas de la invención son partículas de Alisquireno recubiertas, por ejemplo, tabletas, tales como minitabledas o esferas, en donde el recubrimiento comprende un recubrimiento de poliacrilato (enmascarador de sabor), de preferencia Eudragit<sup>R</sup> E o Eudragit RD100<sup>R</sup>, en especial Eudragit<sup>R</sup> E.

El recubrimiento puede comprender además componentes adicionales, tales como un plastificante, por ejemplo, triacetina, citrato de trietilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 3000, 4000 ó

6000, citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-tributilo, o ftalato de dietilo, y/o agentes anti-adherentes, por ejemplo, estearato de magnesio, dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético, tal como Syloid 244 FP, talco, o monoestearato de glicerina. El recubrimiento puede comprender además, en especial en las dispersiones acuosas, uno o más agentes espesantes para evitar la sedimentación de los excipientes suspendidos, por ejemplo, HPMC 3cps o HPMC 6 cps.

En una modalidad específica de la invención, se utiliza estearato de magnesio como un agente anti-adherente, copolímero de metacrilato butilado básico como un agente formador de película, sebacato de dibutilo como un plastificante, lauril-sulfato de sodio como un agente solubilizante, y agua purificada como un solvente (variante A).

Si se desea la liberación demorada, se puede emplear la tecnología de recubrimiento para los multiparticulados, sistemas de matriz de cera, tabletas de matriz polimérica, o recubrimientos poliméricos, u otras tecnologías convencionales en la materia.

Se puede lograr el control cuantitativo de la liberación del agente activo mediante técnicas convencionales conocidas en este campo. Estas formas de dosificación son conocidas como sistemas osmóticos orales (por ejemplo, OROS), tabletas recubiertas, tabletas de matriz, tabletas recubiertas en prensa, tabletas en múltiples capas, y similares.

La composición de liberación modificada de acuerdo con la

invención se puede recubrir de una manera conveniente con un componente que ofrezca una liberación sostenida, continua, gradual, o prolongada del compuesto activo de Alisquireno o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cuerpo, de preferencia en el intestino, por ejemplo, un recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo, un recubrimiento de difusión.

Los ejemplos de estos componentes de recubrimiento de liberación modificada son, por ejemplo, derivados de celulosa; por ejemplo, etil-celulosa, por ejemplo, Aquacoat® ECD, disponible en FMC; Surelease disponible en Colorcon, copolímeros acrílicos, de preferencia copolímeros acrílicos y metacrílicos que contienen grupos de amonio cuaternario, por ejemplo, grupos de metil-metacrilato de tri-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amonio, por ejemplo, grupos de metil-metacrilato de trimetil-amonio, por ejemplo, éster de ácido acrílico / metacrílico con diferentes proporciones de grupos de amonio cuaternario, 20:1 RL/ 40:1 RS, por ejemplo, los polímeros comercialmente disponibles en Röhm Pharma bajo las marcas comerciales registradas Eudragit RL<sup>R</sup>, Eudragit RS<sup>R</sup> o Eudragit NE<sup>R</sup> o copolímeros; y/o mezclas de los mismos. Se prefiere en particular una proporción de aproximadamente 75:25, de preferencia de 90:10, de preferencia de 95:5 en peso de Eudragit RS<sup>R</sup> : Eudragit RL<sup>R</sup>.

Los componentes de recubrimiento de liberación modificada pueden estar en una dispersión acuosa, por ejemplo, como una dispersión acuosa al 30 por ciento, o como una solución orgánica,

por ejemplo, una solución orgánica al 12.5 por ciento. Por ejemplo, los componentes de recubrimiento de liberación modificada son una mezcla de Eudragit RL<sup>R</sup> y Eudragit RS<sup>R</sup> en una dispersión acuosa al 30 por ciento, o en una solución orgánica al 12.5 por ciento.

5           La cantidad de los componentes de recubrimiento de liberación modificada puede ser de aproximadamente el 30 a aproximadamente el 100 por ciento en peso, más preferiblemente de aproximadamente el 50 a aproximadamente el 100 por ciento en peso, basándose en el peso total del recubrimiento.

10           El recubrimiento de liberación modificada, por ejemplo, el recubrimiento de difusión, de preferencia comprende del 1 al 50 por ciento en peso, más preferiblemente del 2 al 20 por ciento en peso, todavía más preferiblemente del 4 al 10 por ciento en peso, del peso total de la composición.

15           La persona experta ajustaría la naturaleza y la cantidad de polímero de recubrimiento de liberación modificada para ajustar como sea necesario el perfil de disolución del componente de Alisquireno.

          En otra modalidad específica de la invención, se proporciona  
20   un recubrimiento de liberación demorada, en donde se utiliza sebacato de dibutilo como un plastificante, una dispersión acuosa de etil-celulosa como un agente formador de película, hipromelosa como otro agente formador de película, sílice coloidal anhidro / dióxido de silicio coloidal como un derrapante, y agua purificada como un  
25   solvente (variante B).

El recubrimiento de liberación modificada puede incluir además uno o más componentes o excipientes adicionales, por ejemplo, formadores de poros, un plastificante, un agente anti-adherente, un agente humectante, por ejemplo, como se da a conocer  
5 posteriormente en la presente.

Los formadores de poros adecuados pueden ser formadores de poros independientes del pH, tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), o formadores de poros que sean dependientes del pH. Los formadores de poros dependientes del pH adecuados pueden ser  
10 formadores de poros entéricos, por ejemplo, polímeros de recubrimiento entérico.

Como se define en la presente, un formador de poros entérico es un formador de poros que proporciona la liberación del fármaco en un medio ambiente con un  $\text{pH} > 5$ , por ejemplo, en el fluido  
15 intestinal, y suprime la liberación del fármaco en un medio ambiente ácido, por ejemplo, en el estómago. Los ejemplos de los formadores de poros entéricos de acuerdo con la presente invención son ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P), por ejemplo, HP50, HP55, por ejemplo, de ShinEtsu; succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS), por ejemplo, Aqoat LF o Aqoat MF, por  
20 ejemplo, de ShinEtsu; copolímero de ácido metilacrílico / ácido etilacrílico, por ejemplo, copolímero de ácido metacrílico, por ejemplo, Eudragit L, S, L100-55 y/o L30D de Röhm Pharma, Acril-Eze de Colorcon, Kollicoat MAE 30 DP de BASF; ftalato de acetato de  
25 celulosa, por ejemplo, Aquacoat CPD de FMC Biopolimer, o Polímero

de Eastman Kodak; y poli-ftalato de acetato de vinilo, por ejemplo, Sureteric, Colorcon, o cualquier mezcla de los mismos. De preferencia ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) y acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) se pueden  
5 combinar con etilcelulosa o con copolímeros acrílicos y metacrílicos que contengan grupos de amonio cuaternario, por ejemplo, grupos de metilmetacrilato de tri-(alquilo de 1 a 4 átomos de carbono)-amonio, por ejemplo, Eudragit RS en soluciones de recubrimiento orgánicas; también se puede combinar el acetato de hidroxipropilmetil-  
10 celulosa (HPMC-AS), dispersado en agua, con una dispersión acuosa de etilcelulosa, por ejemplo, Aquacoat ECD, FMC.

Los ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) típicamente tienen un peso molecular de 20,000 a 100,000 Dáltones, por ejemplo, de 80,000 a 130,000 Dáltones, por ejemplo, un  
15 contenido de hidroxipropilo del 5 al 10 por ciento, un contenido de metoxilo del 18 al 24 por ciento, y un contenido de ftalilo del 21 al 35 por ciento. Los ejemplos de los ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-P) adecuados son los productos comercializados que tienen un contenido de hidroxipropilo del 6 al 10 por ciento, un  
20 contenido de metoxilo del 20 al 24 por ciento, un contenido de ftalilo del 21 al 27 por ciento, un peso molecular de aproximadamente 84,000 Dáltones, conocidos bajo la marca comercial registrada HP50 y disponibles en Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón, y los que tienen un contenido de hidroxipropilo, un contenido de metoxilo,  
25 y un contenido de ftalilo del 5 al 9 por ciento, del 18 al 22 por ciento,

y del 27 al 35 por ciento, respectivamente, y un peso molecular de 78,000 Dáltones, conocidos bajo la marca comercial registrada HP55 y disponibles con el mismo proveedor.

Los ejemplos del succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC-AS) que se pueden utilizar se conocen bajo la marca comercial registrada Aqoat LF o Aqoat MF, y están comercialmente disponibles, por ejemplo, en Shin-Etsu Chemical Co. Ltd., Tokio, Japón.

El recubrimiento de liberación modificada de la composición de la invención puede comprender del 0 al 70 por ciento en peso, más preferiblemente del 5 al 50 por ciento en peso del formador de poros, basándose en el peso total del recubrimiento de liberación modificada.

La composición de la invención puede incluir además un formador de poros, por ejemplo, que proporcione poros solubles en agua, por ejemplo, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, polióxido de etileno, un derivado de celulosa, por ejemplo, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa, u otros derivados de celulosa, por ejemplo, que sean solubles en un medio ácido, por ejemplo, como sal de amonio, ésteres de acrilato o metacrilato, por ejemplo, Eudragit E o Eudragit EPO; poliácido acrílico; que se hinchen en agua, por ejemplo, Eudragit RS, RL, NE 30D, que sean solubles en un medio alcalino, es decir, un polímero de recubrimiento entérico, por ejemplo, Eudragit L, S, L100-55 ó cualquier mezcla de los mismos. La hidroxipropilmetilcelulosa

(HPMC) también puede actuar como un agente espesante debido a la viscosidad de la solución acuosa de la misma. De acuerdo con la invención, los formadores de poros pueden ser agentes hidrofílicos, por ejemplo, plastificantes solubles en agua, por ejemplo, PEG, triacetina, citrato de trietilo, o dióxido de silicio hidrofílico, por ejemplo, Aerosil 200 ó Syloid 244 FP.

Los plastificantes adecuados de acuerdo con la invención incluyen, por ejemplo, triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, sebacato de dibutilo, sebacato de dietilo, polietilenglicol 400, 3000, 4000 ó 6000, citrato de acetil-trietilo, citrato de acetil-tributilo, y ftalato de dietilo, o mezclas de los mismos. De preferencia, el plastificante es citrato de trietilo o sebacato de dibutilo. Un plastificante en términos generales hincha el recubrimiento polimérico de tal manera que se reduce la temperatura de transición de cristal del polímero, aumenta su flexibilidad y fortaleza, y altera su permeabilidad. Cuando el plastificante es hidrofílico, tal como polietilenglicol, generalmente aumenta la permeabilidad al agua del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrofóbico, tal como ftalato de dietilo o sebacato de dibutilo, generalmente disminuye la permeabilidad al agua del recubrimiento.

De preferencia, el plastificante está presente en una cantidad del 1 al 50 por ciento en peso, de preferencia del 2 al 35 por ciento, más preferiblemente del 5 al 25 por ciento, basándose en el peso total del recubrimiento.

Los ejemplos de los agentes anti-adherentes son dióxido de

silicio, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, un ácido silícico amorfo sintético, tal como Syloid 244 FP, talco, Aerosil 200, ó monoestearato de glicerina. De preferencia, el agente anti-adherente es Aerosil 200 y Syloid 244 FP. Cuando el agente anti-adherente es hidrofílico, tal como Aerosil 200 ó Syloid 244 FP, generalmente aumenta la permeabilidad al agua/hinchamiento en agua (y por consiguiente, también la liberación del fármaco) del recubrimiento. Cuando el plastificante es hidrofóbico, tal como talco o monoestearato de glicerol, generalmente disminuye la permeabilidad al agua del recubrimiento. Opcionalmente se incluyen agentes antiadherentes en la formulación de recubrimiento para evitar que se peguen los núcleos de fármaco, y para garantizar una alta separación de los mismos.

De preferencia, el agente anti-adherente está presente en una cantidad del 1 al 50 por ciento en peso, más preferiblemente del 5 al 25 por ciento en peso, basándose en el peso total del recubrimiento.

Los agentes humectantes adecuados incluyen, por ejemplo, lauril-sulfato de sodio, cetomacrogol, una cera, monoestearato de glicerol, un éster de sorbitán, y un poloxámero. Los agentes humectantes se incluyen opcionalmente en la formulación de recubrimiento debido a su propiedad para reducir las tensiones interfaciales y para mejorar el contacto de las soluciones o suspensiones de aspersion con las superficies tratadas.

De preferencia, el agente humectante está presente en una cantidad del 0.1 al 20 por ciento en peso, más preferiblemente del 1

al 5 por ciento en peso, basándose en el peso seco del recubrimiento.

En todavía otra modalidad específica de la invención, se proporciona un recubrimiento de liberación lenta, en donde se utiliza  
5 sílice coloidal anhidro / dióxido de silicio coloidal como un derrapante, citrato de trietilo como un plastificante, copolímero de metacrilato de amonio tipo A como un agente formador de película, copolímero de metacrilato de amonio tipo B como otro agente formador de película, y agua purificada como un solvente (variante  
10 C).

Para todas las tres variantes A, B y C, de una manera sorprendente, se pudo demostrar que se podía mantener sustancialmente la biodisponibilidad del compuesto de Alisquireno en un nivel comparable con aquél de las formas de dosificación sólidas  
15 conocidas, tales como el producto de Alisquireno comercializado o una formulación de cápsula, cuya biodisponibilidad, como se demostró en estudios clínicos anteriores, era significativamente más alta que aquélla de las formulaciones líquidas de Alisquireno. Por consiguiente, fue un descubrimiento sorprendente que, con la  
20 formulación de acuerdo con la presente invención, se pudo alcanzar una velocidad de disolución más rápida que para las formas de dosificación sólidas, similar a la que se ve con las formulaciones líquidas, pero sin comprometer la biodisponibilidad, la cual es comparable con aquélla de las formas de dosificación sólidas  
25 conocidas, y mejor comparándose con las formulaciones líquidas.



La forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la invención, y como se describe en la presente, en particular la forma de dosificación unitaria sólida de Alisquireno para su administración oral en la forma de minitabletas recubiertas, tiene una biodisponibilidad que es significativamente más alta que aquella de las formulaciones líquidas de Alisquireno. En particular, la biodisponibilidad de las minitabletas recubiertas es mejor, comparándose con las formulaciones líquidas de Alisquireno, por un factor de cuando menos 1.1, en particular por un factor de cuando menos 1.3, pero en especial por un factor de cuando menos 1.5.

Esto es en especial sorprendente para la forma de dosificación unitaria sólida de acuerdo con la variante A, que muestra una liberación muy rápida del ingrediente activo después de su administración, comparable con aquella de las presentaciones líquidas.

Para la preparación de la tableta de núcleo que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, se puede utilizar granulación húmeda.

La granulación húmeda de Alisquireno con excipientes utilizando agua y/o una solución aglutinante acuosa, conduce a un cambio en el polimorfismo de la sustancia de fármaco, la cual cambia parcialmente hasta el estado amorfo, y provoca una estabilidad química inferior del producto de fármaco (DP).

Sin embargo, se ha encontrado que la granulación húmeda de

Alisquireno utilizando una mezcla de solventes orgánicos o una solución aglutinante orgánica es la mejor manera de fabricar formas de dosificación oral sólidas de Alisquireno adecuadas, en especial tabletas, que muestran las siguientes ventajas:

- 5           •     Esta granulación húmeda reduce el volumen a granel del Alisquireno durante la granulación;
- Se minimizan las influencias de una calidad cambiante de la sustancia de fármaco;
- Se puede alcanzar fácilmente una alta carga de fármaco superior al 46 por ciento en peso por forma de dosificación unitaria;
- 10           •     Es posible la formulación de tabletas con suficiente dureza, resistencia a la fragilidad, tiempo de desintegración, velocidad de disolución, etc.;
- Se reduce hasta un mínimo la tendencia a la adhesión y el flujo pobre de la sustancia de fármaco;
- 15           •     Se logra un proceso de fabricación robusto del producto de fármaco (DP);
- Se logra la escala hacia arriba de la formulación y del proceso, dando como resultado un desempeño reproducible del producto de fármaco (DP); y
- 20           •     Se logra suficiente estabilidad para alcanzar una vida de anaquel razonable.

Los excipientes se pueden distribuir parcialmente en la fase interna (granular), y parcialmente en la fase externa, el cual es el caso en la invención descrita. La celulosa microcristalina (relleno) y

25

la CROSPOLIDONA (desintegrante) están parcialmente en la fase interna y parcialmente en la fase externa, la PVP K 30 (aglutinante) es solamente parte de la fase interna, estando el aglutinante durante la granulación, mientras que el dióxido de silicio coloidal (derrapante) y el estearato de magnesio (Mg) (lubricante) son solamente parte de la fase externa.

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

La fase granulada se define como la fase interna, y los excipientes agregados al granulado se definen como la fase externa de la mezcla para la formación de tabletas.

La invención de la misma manera se refiere a un proceso para la preparación de formas de dosificación oral sólidas como se describen anteriormente en la presente. Esta forma de dosificación oral sólida se puede producir mediante el procesamiento de los componentes definidos anteriormente en la presente, en las cantidades apropiadas, para formar las formas de dosificación unitaria.

De conformidad con lo anterior, la presente invención

proporciona un proceso para la fabricación de una forma de dosificación oral sólida de la presente invención, el cual comprende:

- 1) mezclar el ingrediente activo y los aditivos, y granular estos componentes con un líquido de granulación;
- 5        2) secar el granulado resultante con la intervención de pasos de tamización;
- 3) mezclar el granulado seco con los excipientes de la fase externa;
- 4) comprimir la mezcla resultante para formar una
- 10      dosificación oral sólida como una tableta de núcleo; y
- 5) opcionalmente recubrir la tableta de núcleo resultante, para dar una tableta recubierta de película.

De preferencia, los aditivos del Paso (1) se seleccionan a partir de un relleno, un desintegrante y un aglutinante; y los excipientes de

15      la fase externa del Paso (3) se seleccionan a partir de un relleno, un desintegrante, un lubricante y un derrapante.

El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una solución de polivinil-pirrolidona (PVP) en las mezclas anteriormente

20      mencionadas. Una mezcla preferida de etanol y agua está en el intervalo de aproximadamente 50/50 a aproximadamente 99/1 (por ciento en peso/peso), más preferiblemente es de aproximadamente 94/6 (por ciento en peso/peso). Una mezcla preferida de etanol, agua e isopropanol está en el intervalo de aproximadamente 45/45/5 a

25      aproximadamente 98/1/1 (por ciento en peso/peso/peso), más

48

preferiblemente de aproximadamente 88.5/5.5/6.0 a aproximadamente 91.5/4.5/4.0 (por ciento en peso/peso/peso). Una concentración preferida de polivinil-pirrolidona (PVP) en las mezclas anteriormente mencionadas, está en el intervalo de aproximadamente el 5 a aproximadamente el 30 por ciento en peso, de preferencia de aproximadamente el 15 a aproximadamente el 25 por ciento, más preferiblemente de aproximadamente el 16 a aproximadamente el 22 por ciento.

Se dirige la atención hacia los numerosos métodos de granulación conocidos, el secado y la mezcla empleados en la materia, por ejemplo, granulación por aspersion en un lecho fluidizado, granulación húmeda en una mezcladora de alto esfuerzo cortante, granulación de fusión, secado en una secadora de lecho fluidizado, mezcla en una mezcladora de caída libre o de volteo, compresión en tabletas en una prensa de tabletas giratoria o de una sola perforadora.

La fabricación del granulado se puede llevar a cabo en equipo convencional adecuado para los procesos de granulación orgánica. La fabricación de la mezcla final y la compresión de las tabletas también se pueden llevar a cabo en equipo convencional.

Por ejemplo, el Paso (1) se puede llevar a cabo mediante un granulador de alto esfuerzo cortante, por ejemplo, Collette Gral; el Paso (2) se puede conducir en una secadora de lecho fluido; el Paso (3) se puede llevar a cabo mediante una mezcladora de caída libre (por ejemplo, mezcladora de contenedor, mezcladora de volteo); y el

Paso (4) se puede llevar a cabo utilizando un método de compresión seca, por ejemplo, una prensa de tabletas giratoria.

Como se describe anteriormente, las tabletas de núcleo entonces se pueden recubrir con película opcionalmente, para  
5 proporcionar una tableta recubierta de película como se describe en anteriormente en la presente.

Debido a la alta higroscopicidad y a la sensibilidad al agua del Alisquireno con respecto a los cambios en el polimorfismo, de preferencia se tiene que evitar el uso de agua con el objeto de  
10 impedir la presentación de cambios en el polimorfismos de la sustancia de fármaco por las razones anteriormente mencionadas (estado amorfo, estabilidad química inferior). Una solución para este problema es aplicar un proceso de recubrimiento de película orgánica.

15 De una manera sorprendente, se encontró que se puede aplicar un proceso acuoso de recubrimiento de película utilizando una composición de recubrimiento de película convencional, a las tabletas de núcleo de Alisquireno sin que se presenten cambios en el polimorfismo.

20 El recubrimiento de película también puede comprender hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) como el polímero, pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio como agente colorante, PEG como reblandecedor, y talco como agente anti-adherente. El uso de agentes colorantes o tintes puede servir para mejorar la apariencia,  
25 así como para identificar las composiciones. Otros tintes adecuados



para utilizarse típicamente incluyen carotinoides, clorofila, y lacas.

Las condiciones de recubrimiento de película tienen que garantizar que el núcleo de la tabletas no absorba cantidades considerables de humedad, y que la sustancia de fármaco dentro de las tabletas no entre estrechamente en contacto con las gotitas de agua. Esto se logra mediante el establecimiento de parámetros del proceso que reduzcan la cantidad de humedad que llegue a quedar encima del núcleo de las tabletas.

La fabricación de minitables, por consiguiente, se puede basar en el granulado existente utilizado en la fabricación de la forma de dosificación convencional; sin embargo es necesario hacer adaptaciones a la formulación y al proceso de fabricación.

Las minitables se comprimen en una prensa de tabletas giratoria convencional, con herramientas especiales de múltiples puntas. La herramienta de múltiples puntas pueden consistir en hasta 19 puntas por perforadora. Estas perforadoras de minitables tienen un área de contacto más grande en el troquel, comparándose con una perforadora de tabletas convencional. Por consiguiente, las opciones de lubricación de la formulación y/o de las herramientas (por ejemplo, lubricación por aspersion), tienen una función importante en el proceso de fabricación.

Durante los estudios de desarrollo, se observó una rigidez más baja de la perforadora, a pesar de las bajas fuerzas de expulsión. Con el fin de superar este problema, se utilizó un diseño diferente de la punta de la perforadora y una leva de llenado especial en la

prensa de tabletas giratoria. También se pueden hacer adaptaciones a la formulación, por ejemplo, aumentar la concentración del lubricante.

5 En un paso adicional, el comportamiento de la velocidad de disolución de las minitables se alinea con aquél de las monotables, mediante la modificación de la liberación a través de la aplicación de un recubrimiento de película.

10 En una modalidad específica de la presente invención, se proporcionan tres variantes producidas a partir de la misma mezcla de granulado utilizada en la producción de la formulación SPP100 comercializada, en donde la fase externa se modifica a través de la aplicación de diferentes recubrimientos. Las variantes se describen como:

15 Variante A: Recubrimiento Eudragit EPO sensible al pH, la velocidad de disolución (DR) más rápida.

Variante B: Recubrimiento de Etil-celulosa + hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), velocidad de disolución (DR) media.

20 Variante C: Recubrimiento Eudragit RL/RS, la velocidad de disolución (DR) más lenta.

25 Con el objeto de superar la concurrencia adversa de la alta área superficial de las minitables, acoplada con la higroscopicidad del Alisquireno y con los problemas asociados con la misma, se tienen que modificar las condiciones de secado en la bandeja con el objeto de reducir el alto contenido de agua en las minitables

recubiertas de película. Esto se puede lograr utilizando un instrumento de recubrimiento con mejores condiciones de secado, tales como, por ejemplo, un recubridor de lecho fluidizado.

En un paso adicional, la fase externa también se puede  
5 modificar mediante la remoción del desintegrante, el cual es de una naturaleza higroscópica. Esto es posible, debido a que la remoción del desintegrante se puede compensar a través de la alta área superficial proporcionada por las minitabletas, que da como resultado una desintegración más rápida, inclusive sin desintegrante.  
10 Además, la cantidad de lubricante se puede aumentar comparándose con la forma de dosificación comercializada, debido a que la herramienta de múltiples puntas utilizada en la fabricación de las minitabletas tiene una gran área de contacto.

Las formas de dosificación oral sólidas de la presente  
15 invención se pueden utilizar en pediatría para disminuir la presión sanguínea, ya sea la sistólica o la diastólica, o ambas, en los niños. Las condiciones para las cuales es útil la presente invención incluyen, sin limitación, hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de 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, disfunción cognitiva (tal como enfermedad de Alzheimer), y embolia,  
25 dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

La presente invención de la misma manera se refiere a un método para el tratamiento de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de 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, el cual comprende  
5 administrar a niños, en particular a niños de 0.5 a 17 años de edad, que necesiten dicho tratamiento, una forma de dosificación oral sólida terapéuticamente efectiva de acuerdo con la presente invención.

La presente invención de la misma manera se refiere al uso de una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento pediátrico de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de 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, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica.

25 La presente invención de la misma manera se refiere a una



composición farmacéutica para el tratamiento pediátrico de hipertensión (ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada, o de 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, embolia, dolor de cabeza, e insuficiencia cardíaca crónica, la cual comprende una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención.

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

La descripción anterior da a conocer completamente la invención, incluyendo las modalidades preferidas de la misma. Las 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

este campo, utilizando la descripción anterior, puede utilizar la presente invención hasta su grado más completo. Por consiguiente, los Ejemplos de la presente deben interpretarse como meramente ilustrativos y no como una limitación del alcance de la presente  
5 invención de ninguna manera.

### EJEMPLOS

#### **Ejemplo 1: Preparación de Variantes de Minitabletas**

Se produjeron tres variantes de minitabletas pediátricas (minitabletas de 300 miligramos SPP100 (3.125 miligramos/tableta))  
10 a partir de la misma mezcla de granulado que también se utiliza en la formulación SPP100 comercializada. Se hicieron modificaciones a la fase externa de la tableta de núcleo, y se aplicó un recubrimiento, dando como resultado las siguientes variantes:

1. Variante A: Recubrimiento Eudragit EPO sensible al  
15 pH, la velocidad de disolución (DR) más rápida.
2. Variante B: Recubrimiento de etil-celulosa + hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), velocidad de disolución (DR) media.
- 20 3. Variante C: Recubrimiento Eudragit RL/RS, la velocidad de disolución (DR) más lenta.

La composición de las variantes anteriores se describe en las Tablas 1-1, 1-2 y 1-3.

#### **Ejemplo 2: Estudio de BA Relativa**

25 Se diseñó un estudio de BA relativa para evaluar el desempeño



de la formulación de la minitableta pediátrica, variante A (minitabletas de 300 miligramos SPP100 (3.125 miligramos/tableta)). La composición del fármaco en investigación se da en las Tablas 1-1. Se utilizaron tabletas SPP100 de 300 miligramos en la Imagen de Mercado Final (Final Market Image (FMI)), como son comercializadas, como un estándar comparativo.

Se midieron los parámetros farmacocinéticos, así como el sabor, en voluntarios adultos. Los resultados de estos estudios para la Variante A se proporcionan en las Tablas 2 a 3 y en la Figura 1.

**Ejemplo de Referencia 1: Cápsula de Alisquireno**

Composición [mg] del relleno de la cápsula (cápsula #0):

|    |                              |       |
|----|------------------------------|-------|
|    | Hemi-fumarato de Alisquireno | 41.44 |
|    | Emcocel 50M                  | 171.1 |
|    | Poliplasdone XL              | 26.56 |
| 15 | Aerosil 200                  | 2.4   |
|    | Estearato de magnesio        | 3.6   |
|    | Suma                         | 245.1 |

La cápsula se rellena con una mezcla seca de la sustancia de fármaco y los excipientes. Se administra una dosis de 75 miligramos de base de Alisquireno como dos cápsulas.

**Ejemplo de Referencia 2: Formulación Líquida de Alisquireno**

El equivalente de 75 miligramos de sustancia de fármaco de base de Alisquireno (= 82.8 miligramos de hemi-fumarato) se rellena en un frasco de 125 mililitros sin excipientes adicionales, y entonces se administra con 200 mililitros de agua del grifo, en donde la

sustancia de fármaco se disuelve en el frasco por una parte de agua, y se utiliza el resto del agua para enjuagar el frasco.

**Ejemplo 3: Farmacocinética en los Pacientes Pediátricos**

Se llevó a cabo un estudio farmacocinético y farmacodinámico de múltiples dosis, de etiqueta abierta, en 24 pacientes pediátricos, de 6 a 17 años de edad. Se administraron dosis diarias individuales de Alisquireno en un nivel de dosis de cualquiera de 2 miligramos/kilogramo o 6 miligramos/kilogramo, durante ocho días consecutivos. Se recolectaron muestras de sangre en los días uno y ocho, y se evaluó la farmacocinética utilizando un planteamiento de análisis no compartimentalizado.

Se observó que la exposición al Alisquireno en los pacientes pediátricos es similar a la exposición que se encuentra en los adultos sanos en dosis comparables. Los resultados se muestran en la Tabla 5 y en las Figuras 2 a 13. La exposición media al fármaco ( $AUC$  y  $C_{max}$ ) tanto con 2 miligramos/kilogramo como con 6 miligramos/kilogramo, fue similar a las exposiciones observadas en los adultos sanos (Figuras 2 a 5), pero con una mayor variabilidad, probablemente debido a un tamaño de muestra más pequeño (de 12 a 17 años:  $n = 19$  total,  $n = 9$  con 2 miligramos/kilogramo y  $n = 10$  con 6 miligramos/kilogramo; de 6 a 11 años:  $n = 5$  total,  $n = 3$  con 2 miligramos/kilogramo y  $n = 2$  con 6 miligramos/kilogramo). El  $T_{max}$  de la media, el índice promedio de acumulación del fármaco, y las vidas medias de eliminación terminal, fueron consistentes con los observados en adultos.

La acumulación global del fármaco en los pacientes de 12 a 17 años de edad fue de baja a moderada, cuando se compararon las curvas de exposición media en el día 8, con aquéllas en el día 1. Se observó un aumento de exposición razonable en respuesta a los incrementos de la dosificación, comparándose con las curvas de exposición media de la dosis de 6 miligramos/kilogramo y de 2 miligramos/kilogramo. En estado continuo (Día 8), en los pacientes de 12 a 17 años de edad, un incremento del triple de la dosis dio como resultado un incremento de 2.5 veces en la AUC, y un incremento de 1.7 veces en la  $C_{max}$ . Estos hallazgos son consistentes con la farmacocinética del Alisquireno en los sujetos adultos. Los resultados en los pacientes de 6 a 11 años de edad fueron similares a aquéllos observados en adultos y en la cohorte pediátrica de más edad.

En la Figura 6 se muestran los perfiles medios de concentración-tiempo en los días uno y ocho en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con 2 miligramos/kilogramo, y en la Figura 7 con 6 miligramos/kilogramo.

En la Figura 8 se muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día uno en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en las dosis de 2 miligramos/kilogramo (n=9), y de 6 miligramos/kilogramo (n=10). En la Figura 9 se muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día ocho en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad con 2 miligramos/kilogramo (n=9), y con 6 miligramos/kilogramo (n=10).

La Figura 10 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en los días uno y ocho en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con una dosis de 2 miligramos/kilogramo (n=3). La Figura 11 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en los días uno y ocho en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con una dosis de 6 miligramos/kilogramo (n=3).

La Figura 12 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día uno en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con dosis de 2 miligramos/kilogramo (n=3), y de 6 miligramos/kilogramo (n=2). La Figura 13 muestra el perfil medio de concentración-tiempo en el día ocho en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad con dosis de 2 miligramos/kilogramo (n=3), y de 6 miligramos/kilogramo (n=2).

## TABLAS

**Tabla 1-1**

Composición de "mini"-tableta recubierta de película SPP100 de 3.125 miligramos; revestida con un recubrimiento de película basado en un copolímero de metacrilato butilado básico (Variante A)

| Ingrediente             | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función     |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------|
| Núcleo de tableta       |                                                                    |             |
| Hemi-fumarato de SPP100 | 3.4531 *                                                           | Ingrediente |



5

10

15

20

25

| Ingrediente                                              | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función                   |
|----------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------|
|                                                          |                                                                    | activo                    |
| Celulosa microcristalina /<br>Celulosa microcristalina   | 2.613                                                              | Relleno/<br>Aglutinante   |
| Crospovidona                                             | 0.296                                                              | Desinte-<br>grante        |
| Povidona                                                 | 0.250                                                              | Relleno/<br>Aglutinante   |
| Etanol con isopropanol al<br>5%                          | --- **                                                             | Líquido de<br>granulación |
| Sílice coloidal anhidro /<br>Dióxido de silicio coloidal | 0.060                                                              | Derrapante                |
| Estearato de magnesio                                    | 0.127                                                              | Lubricante                |
| Peso de tableta de<br>núcleo                             | 6.799                                                              |                           |

5

10

15

20

25

| Ingrediente                                                                                                        | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función                           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| <b>Recubrimiento</b>                                                                                               | Cantidades<br>aproximadas (mg)                                     |                                   |
| Estearato de magnesio                                                                                              | 0.09                                                               | Anti-<br>adherente                |
| Copolímero de metacrilato<br>butilado básico                                                                       | 0.35                                                               | Agente<br>formador de<br>película |
| Sebacato de dibutilo                                                                                               | 0.05                                                               | Plastificante                     |
| Lauril-sulfato de sodio /<br>Lauril-sulfato de sodio                                                               | 0.02                                                               | Agente<br>solubilizante           |
| Agua, purificada**                                                                                                 | --- **                                                             | Solvente                          |
| <b>Peso Total de tableta<br/>recubierta de película</b>                                                            | 7.31                                                               |                                   |
| * Corresponde, por ejemplo, a 3.125 miligramos de base de<br>SPP100.<br><br>** Se remueve durante el procesamiento |                                                                    |                                   |

69

Tabla 1-2

Composición de "mini"-tableta recubierta de película SPP100 de 3.125 miligramos; revestida con un recubrimiento de película basado en etil-celulosa e hipromelosa (Variante B)

|    |                                                          |                                                                             |                           |
|----|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 5  |                                                          |                                                                             |                           |
|    | <b>Ingrediente</b>                                       | <b>Cantidad por tableta<br/>recubierta de película<br/>de 3.125 mg (mg)</b> | <b>Función</b>            |
|    | <b>Núcleo de tableta</b>                                 |                                                                             |                           |
| 10 | Hemi-fumarato de SPP100                                  | 3.4531 *                                                                    | Ingrediente<br>activo     |
|    | Celulosa microcristalina /<br>Celulosa microcristalina   | 2.613                                                                       | Relleno/<br>Aglutinante   |
| 15 | Crospovidona                                             | 0.296                                                                       | Desinte-<br>grante        |
|    | Povidona                                                 | 0.250                                                                       | Relleno/<br>Aglutinante   |
| 20 | Etanol con isopropanol al<br>5%                          | --- **                                                                      | Líquido de<br>granulación |
|    | Sílice coloidal anhidro /<br>Dióxido de silicio coloidal | 0.060                                                                       | Derrapante                |
| 25 |                                                          |                                                                             |                           |

|    |                                                          |                                                                             |                                   |
|----|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
|    | <b>Ingrediente</b>                                       | <b>Cantidad por tableta<br/>recubierta de película<br/>de 3.125 mg (mg)</b> | <b>Función</b>                    |
| 5  | Estearato de magnesio                                    | 0.161                                                                       | Lubricante                        |
|    | <b>Peso de tableta de<br/>núcleo</b>                     | 6.833                                                                       |                                   |
| 10 | <b>Recubrimiento</b>                                     | Cantidades<br>aproximadas (mg)                                              |                                   |
|    | Sebacato de dibutilo                                     | 0.0976                                                                      | Plastificante                     |
| 15 | Dispersión acuosa de etil-<br>celulosa                   | 0.208                                                                       | Agente<br>formador de<br>película |
|    | Hipromelosa                                              | 0.254                                                                       | Agente<br>formador de<br>película |
| 20 | Sílice coloidal anhidro /<br>Dióxido de silicio coloidal | 0.040                                                                       | Derrapante                        |
| 25 | Agua, purificada**                                       | --- **                                                                      | Solvente                          |

65

5

| Ingrediente                                        |  | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función |
|----------------------------------------------------|--|--------------------------------------------------------------------|---------|
| Peso total de tableta<br>recubierta de película    |  | 7.433                                                              |         |
| * Corresponde a 3.125 miligramos de base de SPP100 |  |                                                                    |         |
| ** Se remueve durante el procesamiento             |  |                                                                    |         |

10

Tabla 1-3

15

Composición de "mini"-tableta recubierta de película SPP100 de 3.125 miligramos; revestida con un recubrimiento de película basado en copolímero de metacrilato de amonio tipo A y B (Variante C)

20

| Ingrediente             |  | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función               |
|-------------------------|--|--------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Núcleo de tableta       |  |                                                                    |                       |
| Hemi-fumarato de SPP100 |  | 3.4531 *                                                           | Ingrediente<br>activo |

25

|    | <b>Ingrediente</b>                                       | <b>Cantidad por tableta<br/>recubierta de película<br/>de 3.125 mg (mg)</b> | <b>Función</b>            |
|----|----------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|
| 5  | Celulosa microcristalina /<br>Celulosa microcristalina   | 2.613                                                                       | Relleno/<br>Aglutinante   |
|    | Crospovidona                                             | 0.296                                                                       | Desinte-<br>grante        |
| 10 | Povidona                                                 | 0.250                                                                       | Relleno/<br>Aglutinante   |
|    | Etol con isopropanol al<br>5%                            | --- **                                                                      | Líquido de<br>granulación |
| 15 | Sílice coloidal anhidro /<br>Dióxido de silicio coloidal | 0.0600                                                                      | Derrapante                |
|    | Estearato de magnesio                                    | 0.161                                                                       | Lubricante                |
| 20 | <b>Peso de tableta de<br/>núcleo</b>                     | 6.833                                                                       |                           |
|    | <b>Recubrimiento</b>                                     | Cantidades<br>aproximadas (mg)                                              |                           |
| 25 | Sílice coloidal anhidro /<br>Dióxido de silicio coloidal | 0.076                                                                       | Derrapante                |



5

10

15

20

25

| Ingrediente                                                                                           | Cantidad por tableta<br>recubierta de película<br>de 3.125 mg (mg) | Función                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|
| Citrato de trietilo                                                                                   | 0.060                                                              | Plastificante                     |
| Copolímero de metacrilato<br>de amonio tipo A                                                         | 0.142                                                              | Agente<br>formador de<br>película |
| Copolímero de metacrilato<br>de amonio tipo B                                                         | 0.142                                                              | Agente<br>formador de<br>película |
| Agua, purificada**                                                                                    | --- **                                                             | Solvente                          |
| <b>Peso total de tableta<br/>recubierta de película</b>                                               | 7.2531                                                             |                                   |
| <p>*Corresponde a 3.125 miligramos de base de SPP100</p> <p>**Se remueve durante el procesamiento</p> |                                                                    |                                   |

Tabla 2

Valores de la media geométrica (CV%) de Cmax y AUC de SPP de la Variante A

|    |                       |                          |     |                      |     |
|----|-----------------------|--------------------------|-----|----------------------|-----|
| 5  |                       | SPP Referencia<br>(N=29) |     | Variante A<br>(N=25) |     |
|    |                       | Media<br>Geom.           | CV% | Media<br>Geom.       | CV% |
| 10 | Cmax (ng/mL)          | 186                      | 55  | 289                  | 44  |
|    | AUC0-t<br>(ng.h/mL)   | 1149                     | 40  | 1412                 | 45  |
|    | AUC0-inf<br>(ng.h/mL) | 1262                     | 40  | 1539                 | 44  |
| 15 |                       |                          |     |                      |     |

Tabla 3

Proporción de la media geométrica y CI del 90% de SPP Variante A

|    |                     |             |               |
|----|---------------------|-------------|---------------|
| 20 |                     | Var A / Ref |               |
|    |                     | Pt est      | 90% CI        |
| 25 | Cmax (ng/mL)        | 1.499       | 1.181 – 1.901 |
|    | AUC0-t<br>(ng.h/mL) | 1.164       | 1.004 -1.350  |

62

5

|                       | Var A / Ref |               |
|-----------------------|-------------|---------------|
|                       | Pt est      | 90% CI        |
| AUC0-inf<br>(ng.h/mL) | 1.168       | 1.010 - 1.350 |

Tabla 4

Valores de la media geométrica de Cmax y AUC de SPP de la  
solución de SPP100 a 75 miligramos

10

|                       | Cápsula de SPP de<br>2 x 37.5 mg<br>(referencia) | Solución de SPP a<br>75 mg |
|-----------------------|--------------------------------------------------|----------------------------|
|                       | Media Geom.                                      | Media Geom.                |
| Cmax (ng/mL)          | 28                                               | 15                         |
| AUC0-inf<br>(ng.h/mL) | 225                                              | 158                        |

15

20

La biodisponibilidad de la formulación de acuerdo con la presente invención tuvo una biodisponibilidad comparable con la tableta de Alisquireno comercializada (referencia), así como la formulación de cápsula, y una biodisponibilidad mucho mejor comparándose con la formulación líquida.

25

Tabla 5  
Farmacocinética en los pacientes pediátricos

|       |                           |       |           |     |                 |               |                      |      |              |    |
|-------|---------------------------|-------|-----------|-----|-----------------|---------------|----------------------|------|--------------|----|
| 5     | Grupo<br>edades<br>(años) |       | Dosis     | Día | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax*<br>(hr) | AUCtau<br>(ng.hr/mL) | AI   | T1/2<br>(hr) |    |
| 10    | 12-17                     | Media | 2         | 1   | 136             | 1.0           | 391                  | --   | --           |    |
|       |                           | SD    |           |     | 133             | 0.5,          | 264                  | --   | --           |    |
|       |                           | CV%   |           |     | 97              | 3.0           | 68                   | --   | --           |    |
|       |                           |       | mg/<br>kg |     |                 |               |                      |      |              |    |
|       |                           | Media |           | 8   | 279             | 1.0           | 846                  | 2.1  | 40           |    |
|       |                           | SD    |           |     | 358             | 0.5,          | 804                  | 1.3  | 5.0          |    |
|       |                           | CV%   |           |     | 128             | 3.0           | 95                   | 62   | 13           |    |
|       |                           |       |           |     |                 |               |                      |      |              |    |
|       |                           | 20    | Media     | 6   | 1               | 424           | 1.8                  | 1801 | --           | -- |
|       |                           |       | SD        |     |                 | 189           | 0.5,                 | 811  | --           | -- |
| CV%   |                           |       | 44        |     |                 | 4.0           | 45                   | --   | --           |    |
|       |                           |       |           |     |                 |               |                      |      |              |    |
| Media |                           |       | 8         |     | 486             | 2.0           | 2089                 | 1.3  | 42           |    |
| 25    |                           |       |           |     |                 |               |                      |      |              |    |

68

5

10

15

20

25

| Grupo<br>edades<br>(años) |       | Dosis     | Día | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax*<br>(hr) | AUCtau<br>(ng.hr/mL) | AI  | T1/2<br>(hr) |
|---------------------------|-------|-----------|-----|-----------------|---------------|----------------------|-----|--------------|
|                           | SD    |           |     | 301             | 0.5,          | 1003                 | 0.6 | 6.5          |
|                           | CV%   |           |     | 62              | 3.0           | 48                   | 50  | 16           |
|                           |       |           |     |                 |               |                      |     |              |
| 6-11                      | Media | 2         | 1   | 39              | 0.5           | 149                  | --  | --           |
|                           | SD    |           |     | 21              | 0.5,          | 74                   | --  | --           |
|                           | CV%   |           |     | 53              | 3.0           | 49                   | --  | --           |
|                           |       | mg/<br>kg |     |                 |               |                      |     |              |
|                           | Media |           | 8   | 48              | 0.5           | 240                  | 1.5 | 40           |
|                           | SD    |           |     | 39              | 0.5,          | 183                  | 0.5 | 6.6          |
|                           | CV%   |           |     | 81              | 1.0           | 76                   | 31  | 16           |
|                           |       |           |     |                 |               |                      |     |              |
|                           | Media | 6         | 1   | 323             | 1.3           | 1841                 | --  | --           |
|                           | SD    |           |     | 55              | 1.0,          | 1168                 | --  | --           |
|                           | CV%   |           |     | 17              | 1.5           | 63                   | --  | --           |

5

10

15

20

25

| Grupo<br>edades<br>(años) |       | Dosis | Día | Cmax<br>(ng/mL) | Tmax*<br>(hr) | AUCtau<br>(ng.hr/mL) | AI  | T1/2<br>(hr) |
|---------------------------|-------|-------|-----|-----------------|---------------|----------------------|-----|--------------|
|                           |       |       |     |                 |               |                      |     |              |
|                           | Media |       | 8   | 259             | 0.8           | 956                  | 0.5 | 36           |
|                           | SD    |       |     | 274             | 0.5,          | 568                  | 0.0 | 0.7          |
|                           | CV%   |       |     | 106             | 1.0           | 59                   | 0   | 2            |

\* Media (min, max)

Ca

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral en la forma de una tableta que tiene un núcleo y  
5 un recubrimiento externo, en donde:

- el núcleo de la tableta comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- el recubrimiento externo está en la forma de un  
10 recubrimiento de película, el cual tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o una funcionalidad de liberación controlada.

2. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, en donde esta tableta de núcleo es parte de un sistema de múltiples partículas, en particular una minitableta.

15 3. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 2, en donde la minitableta mencionada tiene un tamaño de entre 1 milímetro y 4 milímetros, en particular entre 1.5 milímetros y 3 milímetros, en particular entre 1.5 milímetros y 2.5 milímetros.

20 4. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 2, en donde la minitableta mencionada tiene un tamaño de 2 milímetros.

5. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 2, en donde la minitableta mencionada contiene entre  
25 aproximadamente 2 miligramos/tableta y aproximadamente 4

miligramos/tableta de Alisquireno.

6. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 2, en donde la minitableta mencionada contiene 3.125 miligramos/tableta de Alisquireno.

5 7. La forma de dosificación unitaria sólida de cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el recubrimiento de película mencionado tiene un perfil de liberación dependiente del pH.

8. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 7, en donde el recubrimiento de película mencionado  
10 conduce a una disolución *in vitro* de Alisquireno de aproximadamente el 30 por ciento o menos después de 5 minutos, de aproximadamente el 80 por ciento o menos después de 10 minutos, y de aproximadamente el 95 por ciento o menos después de 15 minutos, a un pH de entre aproximadamente 2 y 4.5; y de aproximadamente el  
15 10 por ciento o menos después de 15 minutos, de aproximadamente el 70 por ciento o menos después de 30 minutos, y de aproximadamente el 95 por ciento o menos después de 60 minutos, a un pH de entre aproximadamente 6 y 7, en particular a un pH de 6.8 (variante A)

20 9. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 8, en donde el recubrimiento de película mencionado comprende un copolímero de metacrilato butilado básico como el agente formador de película.

25 10. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento de película mencionado



comprende una dispersión acuosa de etil-celulosa, y opcionalmente, una hipromelosa como el agente formador de película.

11. La forma de dosificación unitaria sólida de la reivindicación 1, en donde el recubrimiento de película mencionado  
5 comprende un copolímero de metacrilato de amonio, en particular un copolímero de metacrilato de amonio Tipo A y/o un copolímero de metacrilato de amonio Tipo B como el agente formador de película.

12. Una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral, la cual comprende una cantidad  
10 terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para utilizarse en el tratamiento de una enfermedad o condición en una población pediátrica.

13. Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la  
15 reivindicación 9, para utilizarse en 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,  
20 e insuficiencia cardíaca crónica.

**RESUMEN**

La presente solicitud se refiere a una forma de dosificación unitaria sólida para su administración oral en la forma de una tableta  
5 que tiene un núcleo y un recubrimiento externo, en donde:

- el núcleo de la tableta comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de Alisquireno, o de una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

- el recubrimiento externo está en la forma de un  
10 recubrimiento de película, el cual tiene propiedades enmascaradoras de sabor y/o una funcionalidad de liberación controlada.

De preferencia, la tableta de núcleo es parte de un sistema de múltiples partículas, en particular una minitableta. La forma de dosificación oral sólida es en particular adecuada para uso  
15 pediátrico.

\* \* \* \* \*

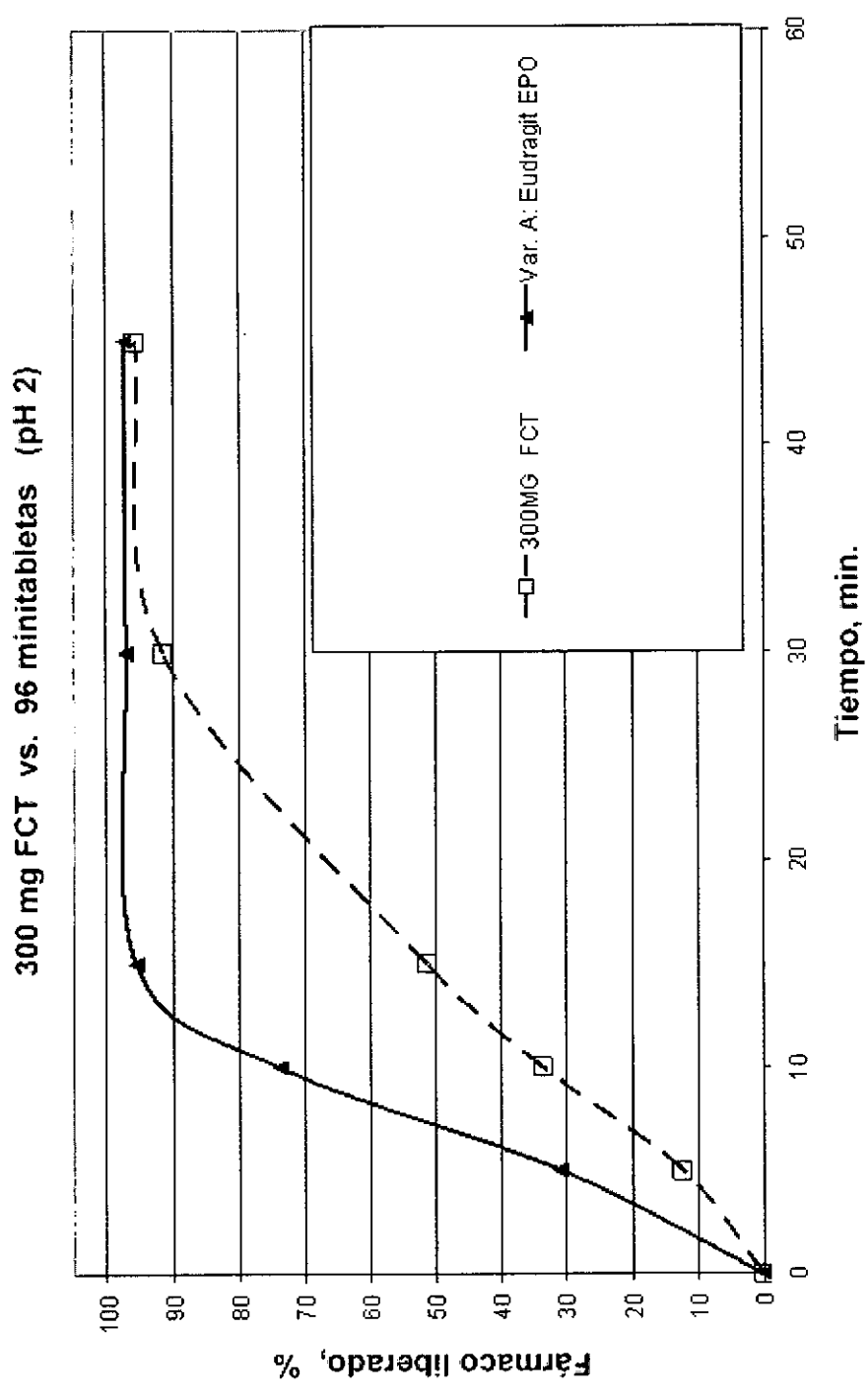


FIG. 1

16

Comparación de la exposición (AUC) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y en los adultos sanos

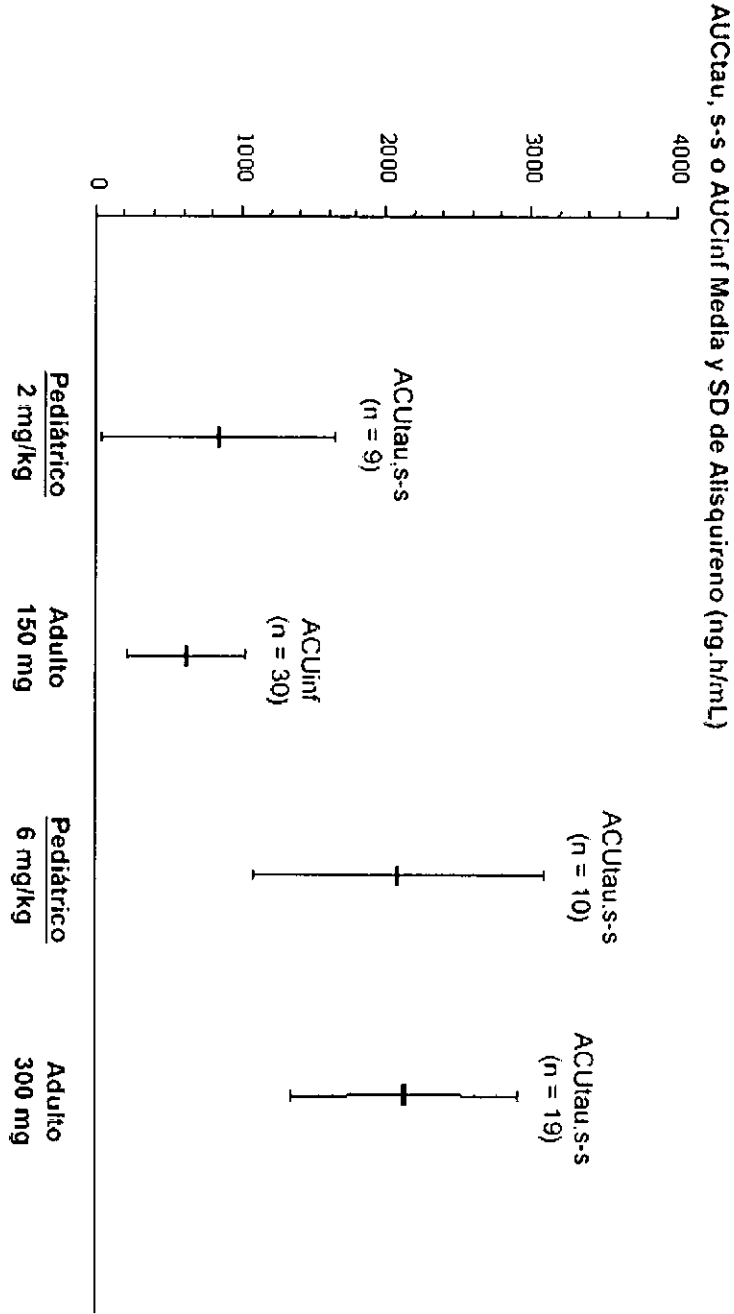


FIG. 2

Comparación de la exposición (Cmax) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad y en los adultos sanos

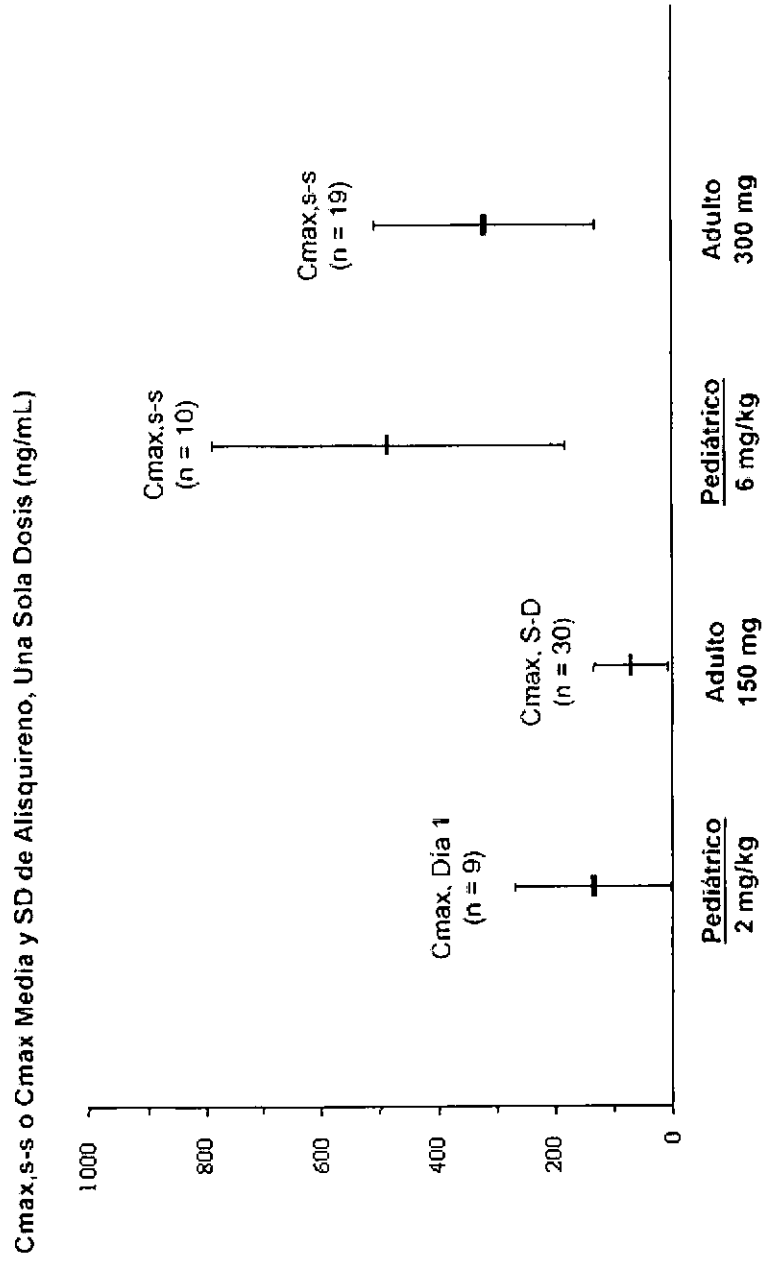


FIG. 3

22

Comparación de la exposición (AUC) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y en los adultos sanos

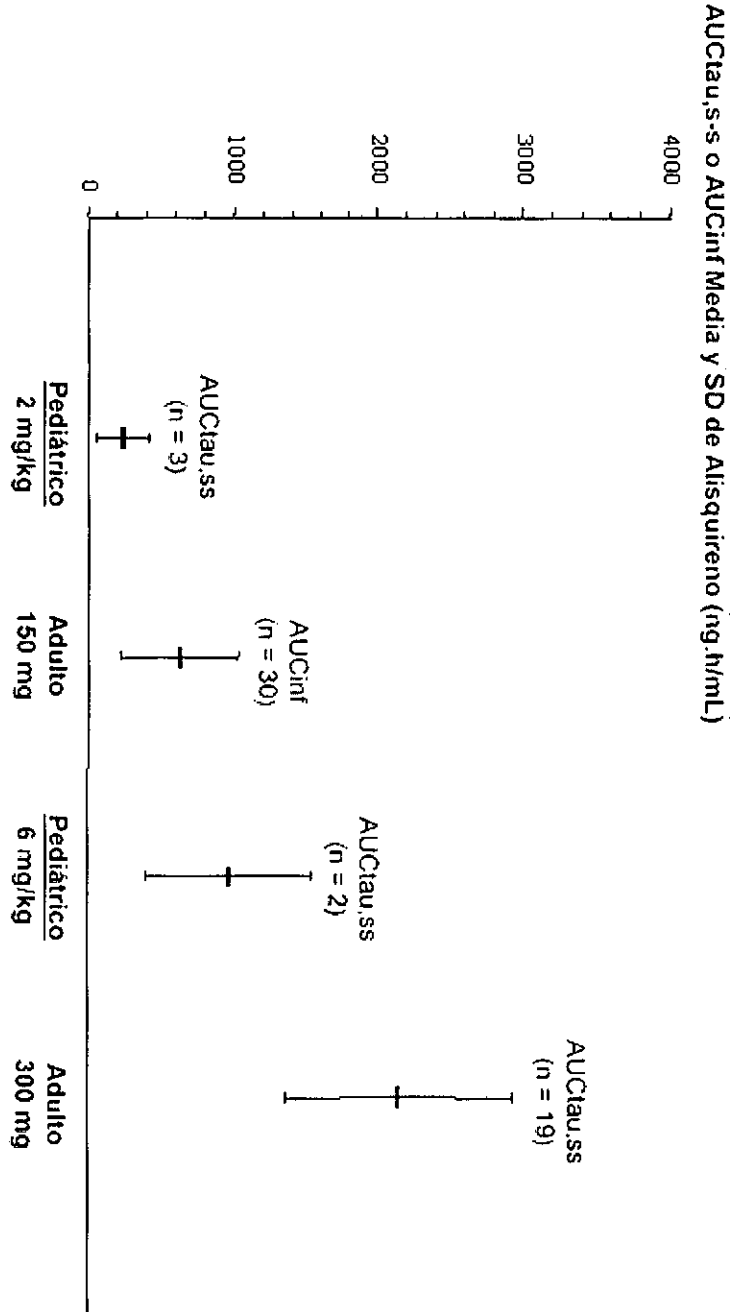


FIG. 4

# Comparación de la exposición (Cmax) al Alisquireno en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad y en los adultos sanos

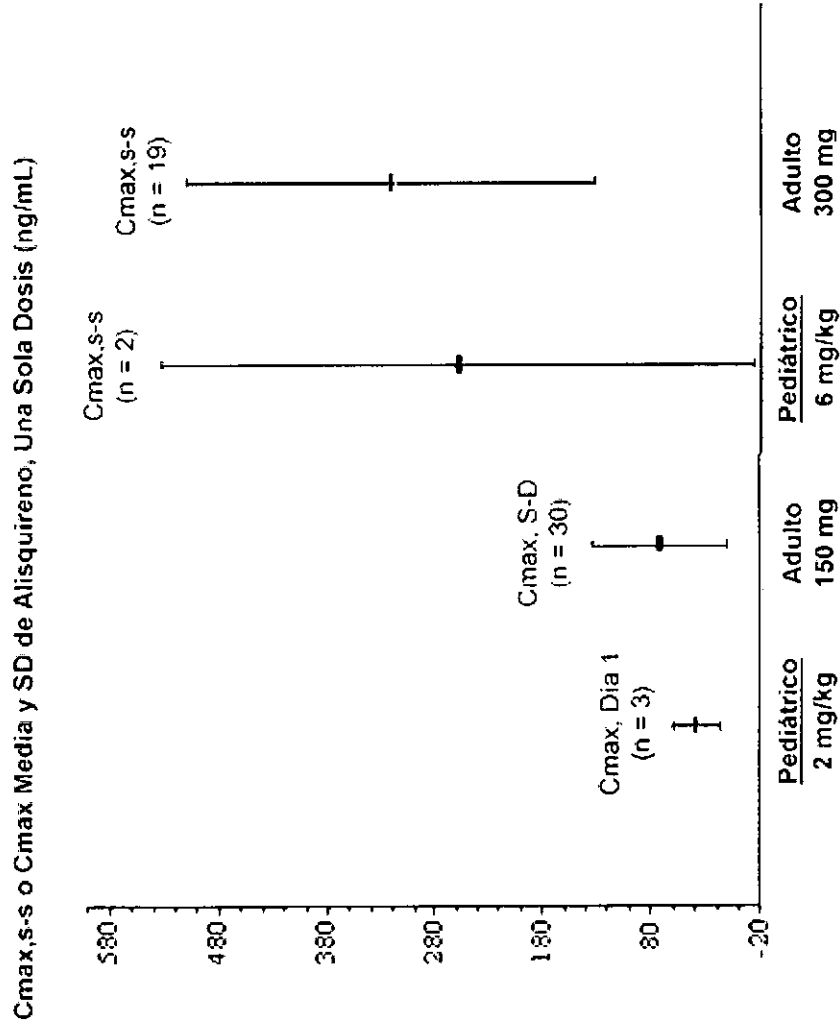
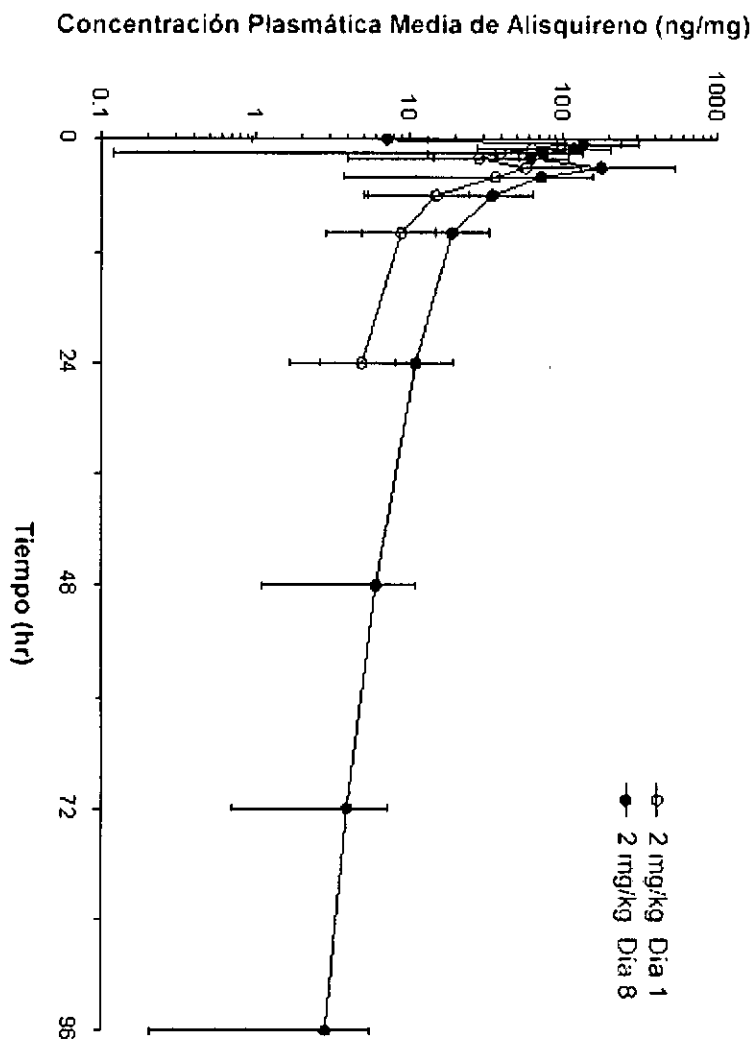


FIG. 5

23

**Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9) contra el tiempo para la dosis de 2 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad**



**FIG. 6**

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 10) contra el tiempo para la dosis de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad

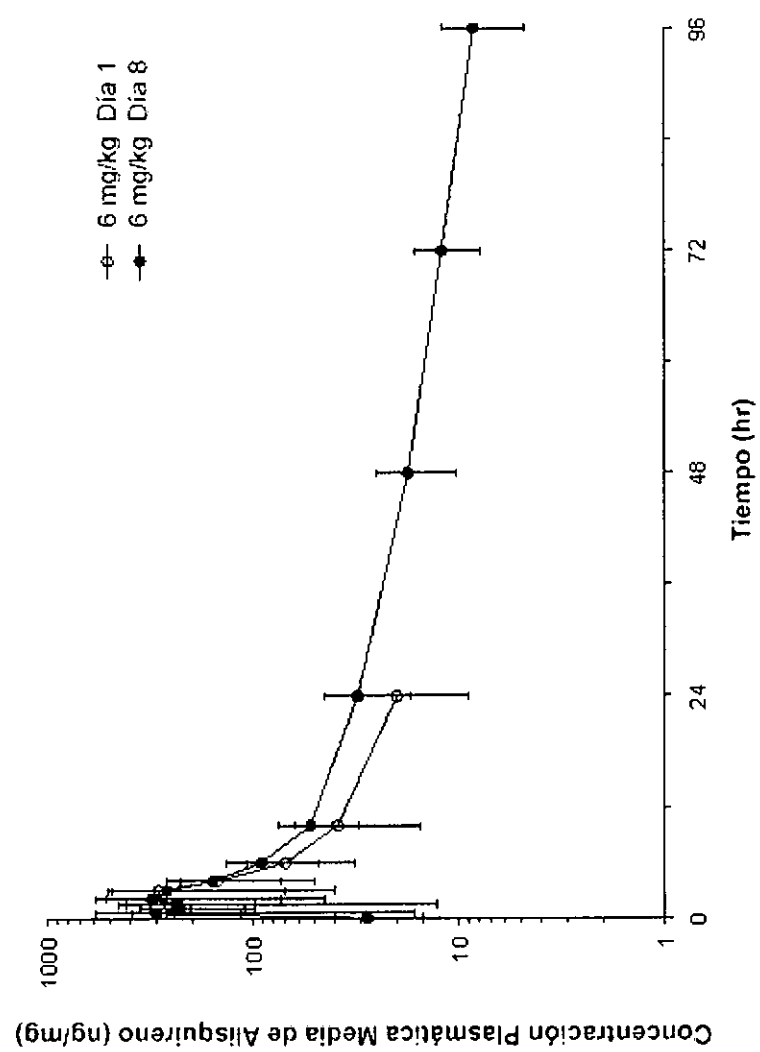


FIG. 7

28

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9 para 2 mg/kg; n = 10 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en el Día 1

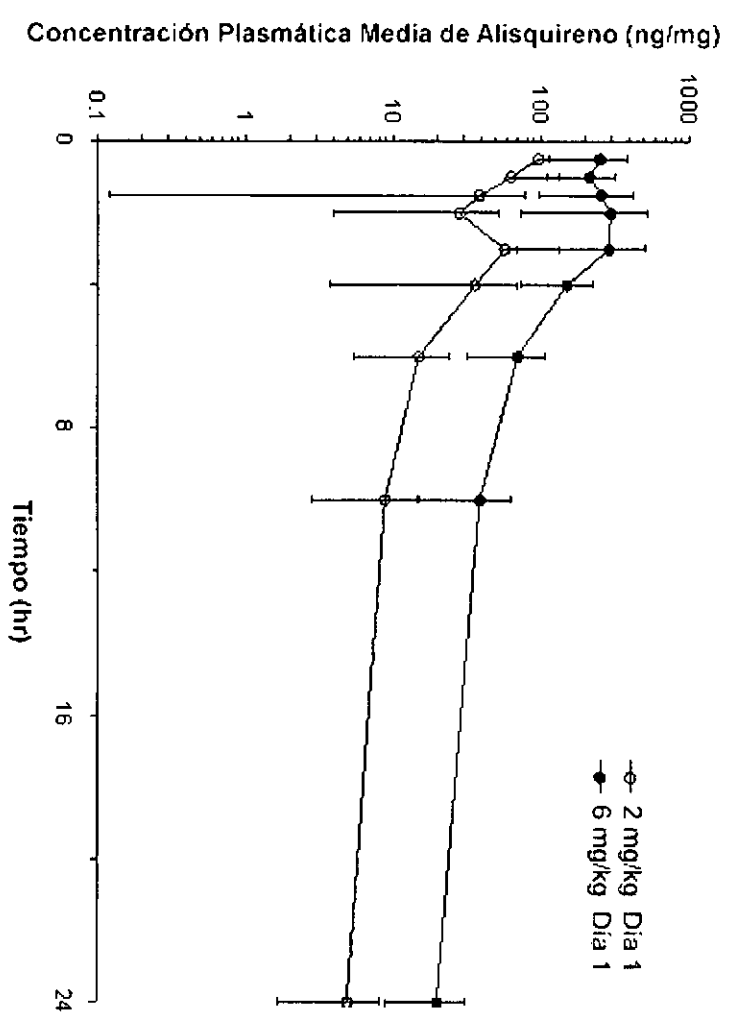


FIG. 8

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 9 para 2 mg/kg; n = 10 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 12 a 17 años de edad en el Día 8

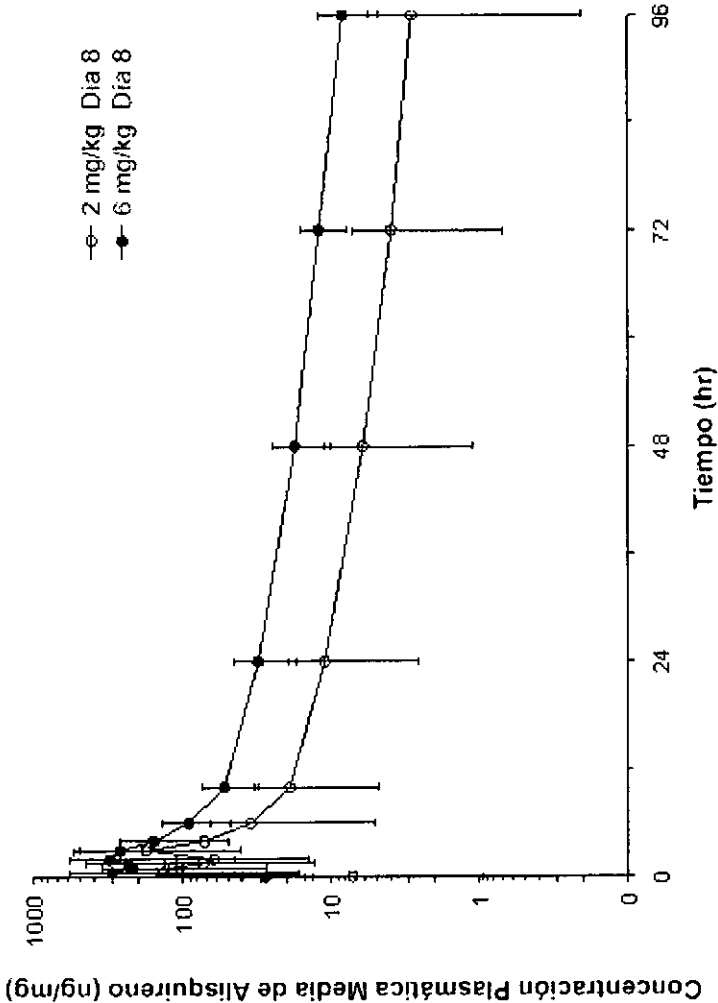


FIG. 9

22

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3) contra el tiempo para la dosis de 2 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

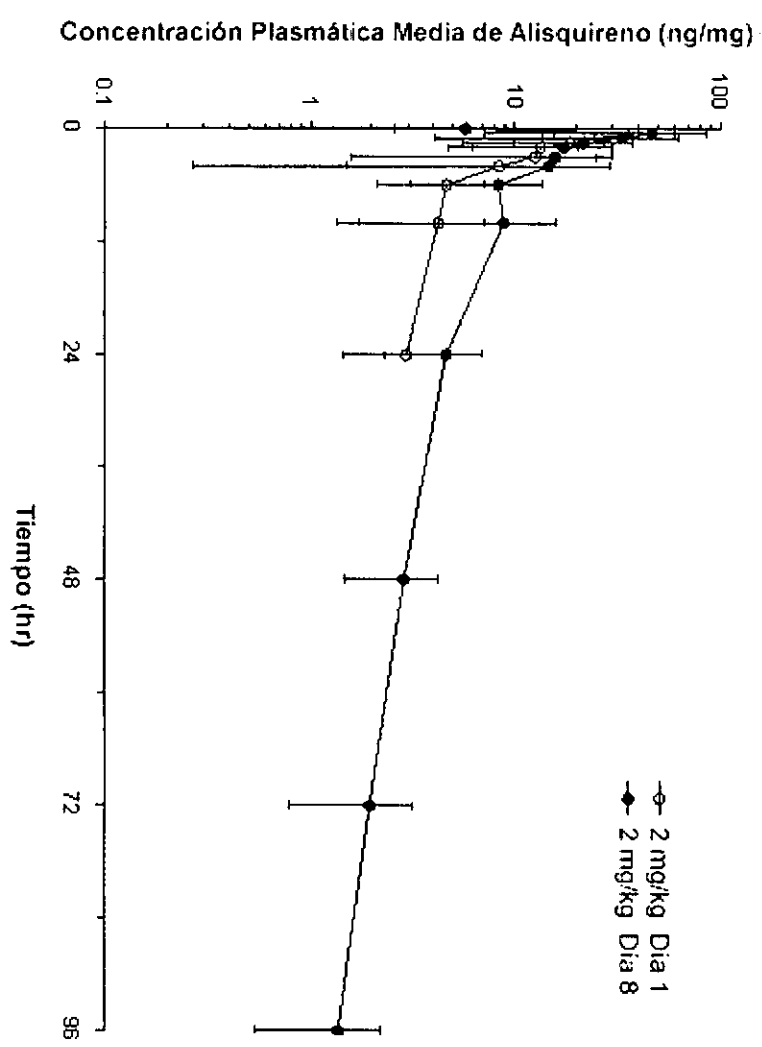


FIG. 10

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 2) contra el tiempo para la dosis de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad

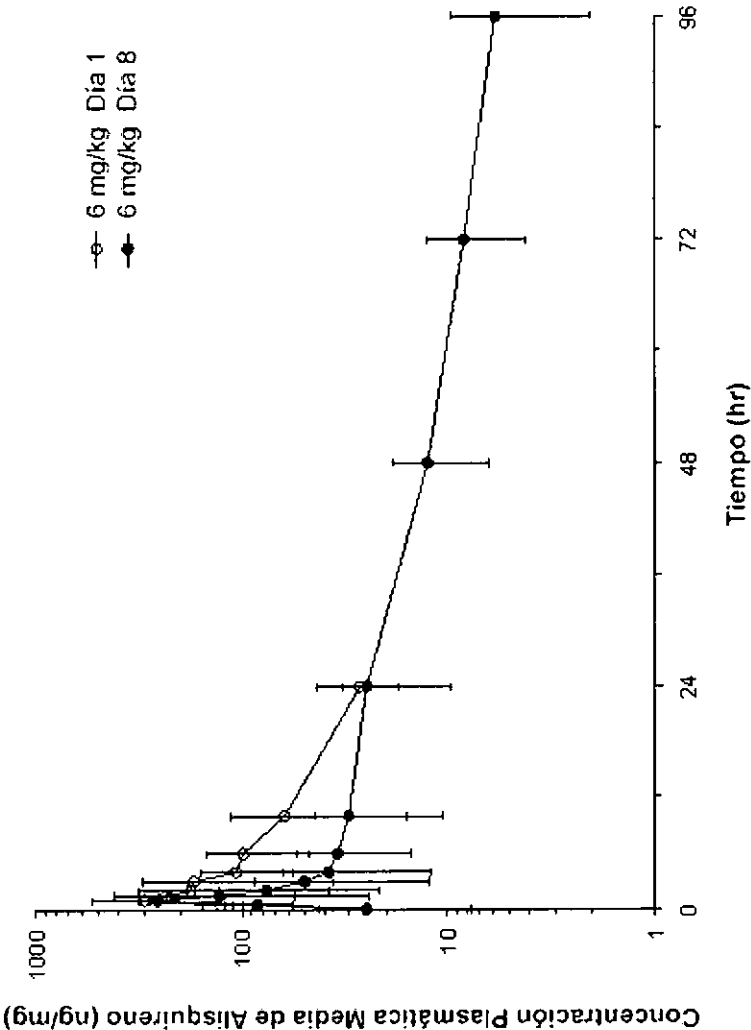


FIG. 11

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3 para 2 mg/kg; n = 2 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad en el Día 1

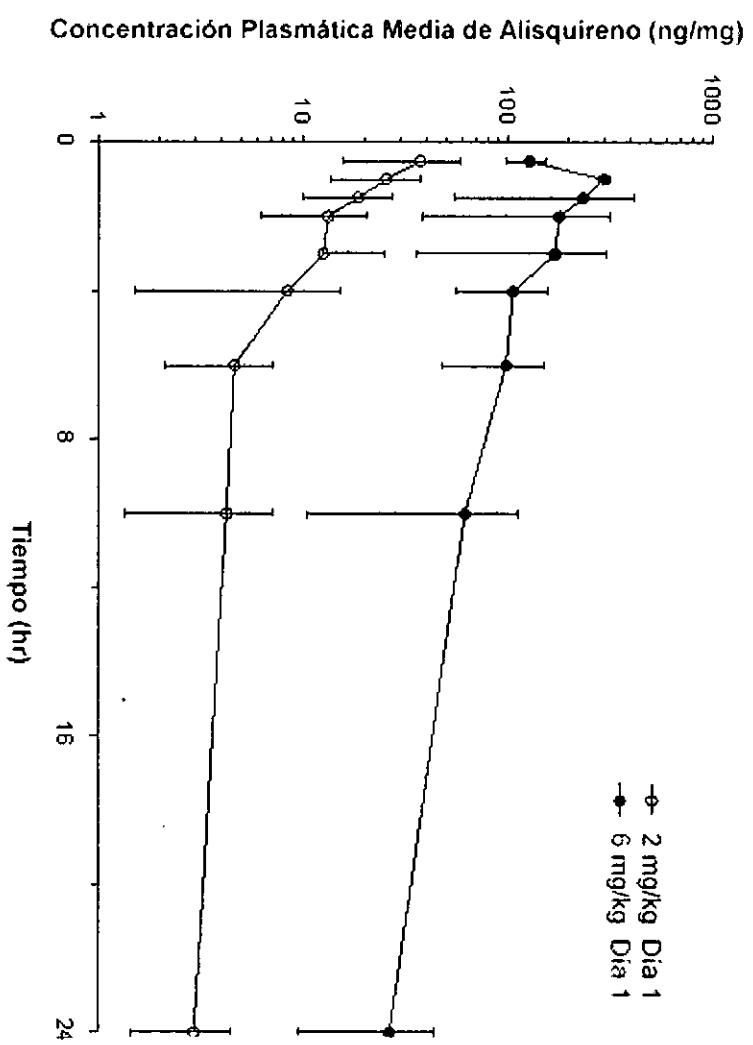


FIG. 12

Perfiles de concentración plasmática media ( $\pm$ SD) (n = 3 para 2 mg/kg; n = 2 para 6 mg/kg) contra el tiempo para las dosis de 2 mg/kg y de 6 mg/kg en los pacientes pediátricos de 6 a 11 años de edad en el Día 8

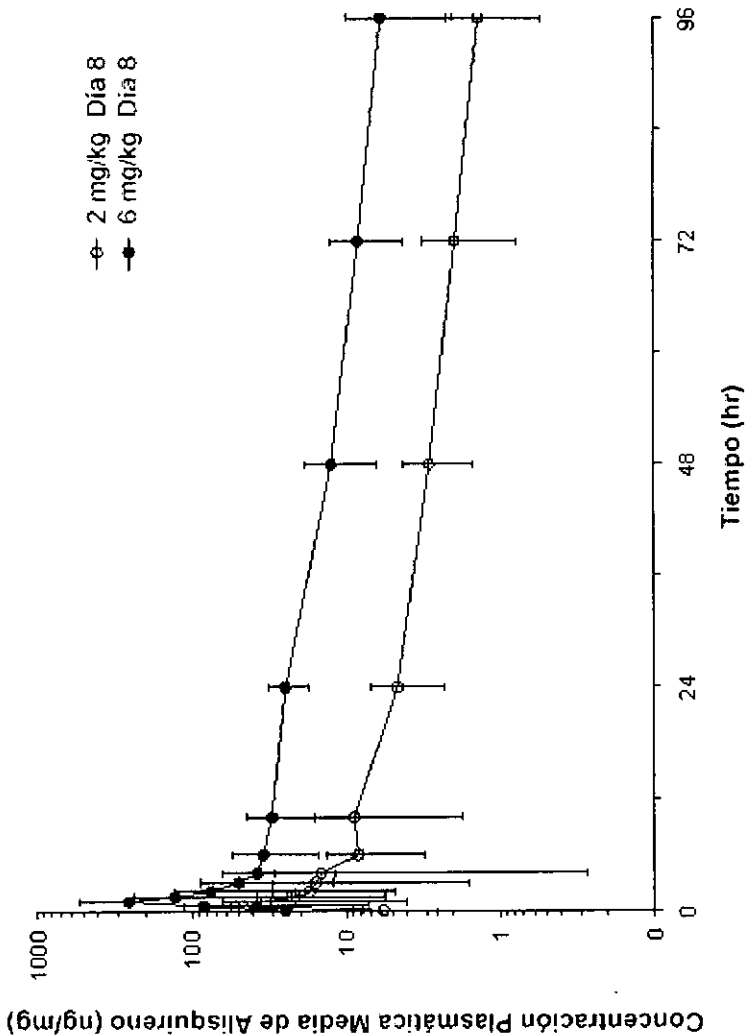


FIG. 13

22

28

# PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

### INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |                                                                                                                                                                 |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------|---------------------|--------------------------|------------|----------|--------------------------|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------|-------------------------|--------------------------|-------------|--------------------------------------------------|--------------------------|--------------|-------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br><b>53463-WO-PCT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>FOR FURTHER ACTION</b>                                       |                                                                                                                                                                 | See Form PCT/PEA/416 |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| International application No.<br><b>PCT/EP2010/050886</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | International filing date (day/month/year)<br><b>27.01.2010</b> | Priority date (day/month/year)<br><b>28.01.2009</b>                                                                                                             |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC<br><b>INV. A61K9/14</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                 |                                                                                                                                                                 |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| Applicant<br><b>Novartis AG</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                 |                                                                                                                                                                 |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.</li> <li>2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet.</li> <li>3. This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. <input type="checkbox"/> sent to the applicant and to the International Bureau a total of    sheets, as follows:                   <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).</li> <li><input type="checkbox"/> sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.</li> </ul> </li> <li>b. <input type="checkbox"/> (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s))    , containing a sequence listing, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see paragraph 3bis of Annex C of the Administrative Instructions).</li> </ol> </li> </ol> |                                                                 |                                                                                                                                                                 |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <ol style="list-style-type: none"> <li>4. This report contains indications relating to the following items:               <table style="width: 100%; border: none;"> <tr> <td style="width: 10%;"><input checked="" type="checkbox"/></td> <td style="width: 10%;">Box No. I</td> <td>Basis of the report</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. II</td> <td>Priority</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. III</td> <td>Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. IV</td> <td>Lack of unity of invention</td> </tr> <tr> <td><input checked="" type="checkbox"/></td> <td>Box No. V</td> <td>Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VI</td> <td>Certain documents cited</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VII</td> <td>Certain defects in the international application</td> </tr> <tr> <td><input type="checkbox"/></td> <td>Box No. VIII</td> <td>Certain observations on the international application</td> </tr> </table> </li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                 |                                                                                                                                                                 |                      | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. I | Basis of the report | <input type="checkbox"/> | Box No. II | Priority | <input type="checkbox"/> | Box No. III | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability | <input type="checkbox"/> | Box No. IV | Lack of unity of invention | <input checked="" type="checkbox"/> | Box No. V | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement | <input type="checkbox"/> | Box No. VI | Certain documents cited | <input type="checkbox"/> | Box No. VII | Certain defects in the international application | <input type="checkbox"/> | Box No. VIII | Certain observations on the international application |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Box No. I                                                       | Basis of the report                                                                                                                                             |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. II                                                      | Priority                                                                                                                                                        |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. III                                                     | Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability                                                                |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. IV                                                      | Lack of unity of invention                                                                                                                                      |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input checked="" type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Box No. V                                                       | Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. VI                                                      | Certain documents cited                                                                                                                                         |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. VII                                                     | Certain defects in the international application                                                                                                                |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| <input type="checkbox"/>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Box No. VIII                                                    | Certain observations on the international application                                                                                                           |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| Date of submission of the demand<br><br><b>2010-10-21</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                 | Date of completion of this report<br><br><b>15.12.2010</b>                                                                                                      |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |
| Name and mailing address of the international preliminary examining authority:<br><br><div style="display: flex; align-items: center;"> <div>             European Patent Office<br/>             D-80298 Munich<br/>             Tel. +49 89 2399 - 0<br/>             Fax: +49 89 2399 - 4465           </div> </div>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                 | Authorized officer<br><br>Telephone No. +49 89 2399-0 <div style="text-align: right;"> </div>                                                                   |                      |                                     |           |                     |                          |            |          |                          |             |                                                                                                  |                          |            |                            |                                     |           |                                                                                                                                                                 |                          |            |                         |                          |             |                                                  |                          |              |                                                       |

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2010/050886

---

**Box No. I Basis of the report**

---

1. With regard to the **language**, this report is based on

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of:
  - ☐ international search (under Rules 12.3(a) and 23.1(b))
  - ☐ publication of the international application (under Rule 12.4(a))
  - ☐ international preliminary examination (under Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the **elements\*** of the international application, this report is based on (*replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report*):

**Description, Pages**

1-32 as originally filed

**Claims, Numbers**

1-13 as originally filed

**Drawings, Sheets**

1-13 as originally filed

- ☐ a sequence listing - see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):
- ☐ any table(s) related to sequence listing (*specify*):

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since either they are considered to go beyond the disclosure as filed, or they were not accompanied by a letter indicating the basis for the amendments in the application as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rules 70.2(c) and (c-bis)):

- ☐ the description, pages
- ☐ the claims, Nos.
- ☐ the drawings, sheets/figs
- ☐ the sequence listing (*specify*):

5. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 70.2 (e)).

6. ☐ Supplementary international search report(s) from Authority(ies) have been received and taken into account in drawing up this report (Rule 45bis.8(b) and (c)).

67

**INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT  
ON PATENTABILITY**

International application No.  
PCT/EP2010/050886

**Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |                  |
|-------------------------------|-------------|------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>3-7, 9-13</u> |
|                               | No: Claims  | <u>1, 2, 8</u>   |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                  |
|                               | No: Claims  | <u>1-13</u>      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-13</u>      |
|                               | No: Claims  |                  |

2. Citations and explanations (Rule 70.7):

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1 DOCUMENTS**

Reference is made to the following documents:

D1 US 2004/266743

D2 WO 2006/041974

D3 OH B H ET AL: "Aliskiren, an Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Sustained 24-Hour Blood Pressure Control in Patients With Hypertension" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 49, no. 11, 20 March 2007, pages 1157-1163

D4 LOPES C M ET AL: "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 323, no. 1-2, 12 October 2006, pages 93-100

D5 MUNDAY D L ET AL: "Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 52, no. 2, 1 June 1989, pages 109-114

**2 CLARITY (Art. 6 PCT)**

Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The following functional statement does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function: "a film coating which has taste masking properties and/ or controlled release functionality". Therefore, the term is broadly construed.

**3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)**

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/050886

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13** is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
- 3.2 D1 discloses tablets comprising a renin inhibitor such as aliskiren, eplerenone, and further excipients such as sucrose. The tablets are coated with Opadry ([0331] - [0344]). In paragraph [0169] it is mentioned that possible compositions are sustained-release tablets. Consequently, D1 is considered novelty-destroying towards the subject-matter of **claims 1, 2, and 8**.
- 3.3 D2 discloses a tablet comprising a core which contains aliskiren hemifumarate, microcrystalline cellulose, and PVP. The tablet core is coated with Opadry which provides a certain taste-masking according to the product description of Opadry (example 2). The tablet core is prepared by granulation. The oral dosage forms can be used for the treatment of children (p. 12, paragraphs 5 and 6). Consequently, D2 is considered novelty-destroying towards the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13**.

**4 INVENTIVE STEP(Art. 33(3) PCT)**

- 4.1 Being not novel, the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13** does not involve an inventive step in the sense of Article 33(3) PCT. The remaining claims are also not inventive.
- 4.2 Even if novelty of independent claim 1 is restored, an objection on ground of lack of an inventive step is likely to arise. Indeed, having regard to the claimed composition and the prior art, the person skilled in the art would regard the composition of the present invention (as far as novel) as an obvious alternative to those known.
- 4.3 The subjective problem to be solved by the present invention is the providing a pediatric formulation of aliskiren that has an appropriate size, dosing flexibility and taste. According to the description (p. 4-5), it is very difficult to prepare aliskiren in form of standard tablets and the dosage forms which are prepared to solve the posed problem are mini-tablets which are coated with either an Eudragit or HPMC/ethylcellulose. However, the subject-matter of claim 1 refers to a tablet in general and does not define the outer coating. Therefore, the problem is not solved by any dosage form falling under the scope of claim 1 so that the problem has to be reformulated as provision of an alternative composition. The alternative composition is obvious for the skilled person in view of the prior art cited.

**INTERNATIONAL PRELIMINARY  
REPORT ON PATENTABILITY  
(SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/050886

- 4.4 Dependent **claims 3-7 and 9-11** do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see the corresponding passages cited in the search report (D1-D5).

**5 INDUSTRIAL APPLICABILITY(Art. 33(4) PCT)**

The subject-matter of **claims 1-13** is industrial applicable according to Art. 33 (4) PCT.

# PATENT COOPERATION TREATY

From the  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

## PCT

To:

see form PCT/ISA/220

WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY  
(PCT Rule 43bis.1)

Date of mailing  
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference  
see form PCT/ISA/220

**FOR FURTHER ACTION**  
See paragraph 2 below

International application No.  
PCT/EP2010/050886

International filing date (day/month/year)  
27.01.2010

Priority date (day/month/year)  
28.01.2009

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC  
INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/00 A61K31/165

Applicant  
NOVARTIS AG

**1. This opinion contains indications relating to the following items:**

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☐ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☐ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step and industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☐ Box No. VIII Certain observations on the international application

**2. FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

**3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.**

Name and mailing address of the ISA:



European Patent Office  
D-80298 Munich  
Tel. +49 89 2399 - 0  
Fax: +49 89 2399 - 4465

Date of completion of  
this opinion

see form  
PCT/ISA/210

Authorized Officer

Schüle, Stefanie

Telephone No. +49 89 2399-4865



**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.  
PCT/EP2010/050886

**Box No. I Basis of the opinion**

1. With regard to the **language**, this opinion has been established on the basis of:
  - ☒ the international application in the language in which it was filed
  - ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).
2. ☐ This opinion has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43bis.1(a))
3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, this opinion has been established on the basis of a sequence listing filed or furnished:
  - a. (means)
    - ☐ on paper
    - ☐ in electronic form
  - b. (time)
    - ☐ in the international application as filed
    - ☐ together with the international application in electronic form
    - ☐ subsequently to this Authority for the purposes of search
4. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
5. Additional comments:

**Box No. V Reasoned statement under Rule 43bis.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

1. Statement

|                               |             |                  |
|-------------------------------|-------------|------------------|
| Novelty (N)                   | Yes: Claims | <u>3-7, 9-13</u> |
|                               | No: Claims  | <u>1, 2, 8</u>   |
| Inventive step (IS)           | Yes: Claims |                  |
|                               | No: Claims  | <u>1-13</u>      |
| Industrial applicability (IA) | Yes: Claims | <u>1-13</u>      |
|                               | No: Claims  |                  |

2. Citations and explanations

see separate sheet

**Re Item V**

**Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**

**1 DOCUMENTS**

Reference is made to the following documents:

- D1 US 2004/266743
- D2 WO 2006/041974
- D3 OH B H ET AL: "Aliskiren, an Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Sustained 24-Hour Blood Pressure Control in Patients With Hypertension" JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, vol. 49, no. 11, 20 March 2007, pages 1157-1163
- D4 LOPES C M ET AL: "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 323, no. 1-2, 12 October 2006, pages 93-100
- D5 MUNDAY D L ET AL: "Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets" INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, vol. 52, no. 2, 1 June 1989, pages 109-114

**2 CLARITY (Art. 6 PCT)**

Claim 1 does not meet the requirements of Article 6 PCT in that the matter for which protection is sought is not clearly defined. The following functional statement does not enable the skilled person to determine which technical features are necessary to perform the stated function: "a film coating which has taste masking properties and/ or controlled release functionality". Therefore, the term is broadly construed.

**3 NOVELTY (Art. 33(2) PCT)**

- 3.1 The present application does not meet the criteria of Article 33 (1) PCT, because the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13** is not new in the sense of Article 33(2) PCT.
- 3.2 D1 discloses tablets comprising a renin inhibitor such as aliskiren, eplerenone, and further excipients such as sucrose. The tablets are coated with Opadry ([0331] - [0344]). In paragraph [0169] it is mentioned that possible compositions are sustained-release tablets. Consequently, D1 is considered novelty-destroying towards the subject-matter of **claims 1, 2, and 8**.
- 3.3 D2 discloses a tablet comprising a core which contains aliskiren hemifumarate, microcrystalline cellulose, and PVP. The tablet core is coated with Opadry which provides a certain taste-masking according to the product description of Opadry (example 2). The tablet core is prepared by granulation. The oral dosage forms can be used for the treatment of children (p. 12, paragraphs 5 and 6). Consequently, D2 is considered novelty-destroying towards the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13**.

**4 INVENTIVE STEP(Art. 33(3) PCT)**

- 4.1 Being not novel, the subject-matter of **claims 1, 2, 8, 12, and 13** does not involve an inventive step in the sense of Article 33 (3) PCT. The remaining claims are also not inventive.
- 4.2 Even if novelty of independent claim 1 is restored, an objection on ground of lack of an inventive step is likely to arise. Indeed, having regard to the claimed composition and the prior art, the person skilled in the art would regard the composition of the present invention (as far as novel) as an obvious alternative to those known.
- 4.3 The subjective problem to be solved by the present invention is the providing a pediatric formulation of aliskiren that has an appropriate size, dosing flexibility and taste. According to the description (p. 4-5), it is very difficult to prepare aliskiren in form of standard tablets and the dosage forms which are prepared to solve the posed problem are mini-tablets which are coated with either an Eudragit or HPMC/ethylcellulose. However, the subject-matter of claim 1 refers to a tablet in general and does not define the outer coating. Therefore, the problem is not solved by any dosage form falling under the scope of claim 1 so that the problem has to be reformulated as provision of an alternative composition. The alternative composition is obvious for the skilled person in view of the prior art cited.

**WRITTEN OPINION OF THE  
INTERNATIONAL SEARCHING  
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/EP2010/050886

- 4.4 Dependent **claims 3-7 and 9-11** do not contain any features which, in combination with the features of any claim to which they refer, meet the requirements of the PCT in respect of inventive step, see the corresponding passages cited in the search report (D1-D5).

**5 INDUSTRIAL APPLICABILITY (Art. 33(4) PCT)**

The subject-matter of **claims 1-13** is industrial applicable according to Art. 33 (4) PCT.

## PATENT COOPERATION TREATY

## PCT

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

|                                                       |                                                                                                  |                                                         |
|-------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
| Applicant's or agent's file reference<br>53463-WO-PCT | <b>FOR FURTHER ACTION</b><br>see Form PCT/ISA/220<br>as well as, where applicable, item 5 below. |                                                         |
| International application No.<br>PCT/EP2010/050886    | International filing date (day/month/year)<br>27/01/2010                                         | (Earliest) Priority Date (day/month/year)<br>28/01/2009 |
| Applicant<br>NOVARTIS AG                              |                                                                                                  |                                                         |

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 4 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

**1. Basis of the report**

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed  
☐ a translation of the international application into \_\_\_\_\_, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

b. ☐ This international search report has been established taking into account the **rectification of an obvious mistake** authorized by or notified to this Authority under Rule 91 (Rule 43.6bis(a)).

c. ☐ With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No. III)

4. With regard to the **title**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,

- ☒ the text is approved as submitted by the applicant  
☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. \_\_\_\_\_  
☐ as suggested by the applicant  
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure  
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/050886

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/14 A61K9/20 A61K9/28 A61K9/48 A61K9/00  
A61K31/165

ADD.

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

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| X         | US 2004/266743 A1 (MCMAHON ELLEN G [US] ET AL) 30 December 2004 (2004-12-30)<br>paragraph [0332] - paragraph [0344]<br>paragraph [0169]<br>table 1                          | 1-11                  |
| X         | WO 2006/041974 A1 (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; FELDMAN DAVID LOUIS [US];) 20 April 2006 (2006-04-20)<br>example 2<br>page 12, paragraph 6<br>-----<br>-/-- | 1,2,8,<br>12,13       |

☒ 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)

\*O\* 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

\*X\* 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

\*Y\* 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.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 June 2010

Date of mailing of the international search report

09/06/2010

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Schüle, Stefanie

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No  
PCT/EP2010/050886

## C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Relevant to claim No. |
|-----------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Y         | <p>OH B H ET AL: "Aliskiren, an Oral Renin Inhibitor, Provides Dose-Dependent Efficacy and Sustained 24-Hour Blood Pressure Control in Patients With Hypertension"</p> <p>JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 49, no. 11, 20 March 2007 (2007-03-20), pages 1157-1163, XP022666236<br/>ISSN: 0735-1097<br/>[retrieved on 2007-03-14]<br/>the whole document</p> | 1-13                  |
| Y         | <p>LOPES C M ET AL: "Compressed mini-tablets as a biphasic delivery system"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 323, no. 1-2, 12 October 2006 (2006-10-12), pages 93-100, XP025113222<br/>ISSN: 0378-5173<br/>[retrieved on 2006-10-12]<br/>the whole document</p>                                                                                                         | 1-13                  |
| Y         | <p>MUNDAY D L ET AL: "Controlled release delivery: Effect of coating composition on release characteristics of mini-tablets"</p> <p>INTERNATIONAL JOURNAL OF PHARMACEUTICS, ELSEVIER BV, NL, vol. 52, no. 2, 1 June 1989 (1989-06-01), pages 109-114, XP025544034<br/>ISSN: 0378-5173<br/>[retrieved on 1989-06-01]<br/>the whole document</p>                                                              | 1-13                  |

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2010/050886

| Patent document<br>cited in search report | Publication<br>date | Patent family<br>member(s) | Publication<br>date |
|-------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|
| US 2004266743 A1                          | 30-12-2004          | NONE                       |                     |
| WO 2006041974 A1                          | 20-04-2006          | AU 2005294318 A1           | 20-04-2006          |
|                                           |                     | AU 2010200833 A1           | 01-04-2010          |
|                                           |                     | BR PI0516128 A             | 26-08-2008          |
|                                           |                     | CA 2580862 A1              | 20-04-2006          |
|                                           |                     | EP 1799199 A1              | 27-06-2007          |
|                                           |                     | JP 2008515903 T            | 15-05-2008          |
|                                           |                     | KR 20070101843 A           | 17-10-2007          |
|                                           |                     | US 2008085914 A1           | 10-04-2008          |



No. 11-095153-00000-0000

Fecha: 2011-07-28 17:49:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR  
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII  
Act. 411 PRESENTACION Folios: 85

00

PATENTE DE INVENCION ☐

MOD

☐

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 REINALDO  
Apoderado(a) y/o Representante de  
NOVARTIS AG

|            |                            |                   |
|------------|----------------------------|-------------------|
| REFERENCIA | Radicación No.             | 11 095153         |
|            | Solicitud internacional    | PCT/EP2010/050886 |
|            | Fecha inicio fase nacional | 28/08/2011        |
|            | Trámite                    | 11                |
|            | Evento                     | 379               |
|            | Actuación                  | 430               |
|            | Oficio No.                 |                   |

**14229**

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)

**10.9 SET. 2011**

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha \_\_\_\_\_  
adpa11