



ORGANIZACIÓN DE INDUSTRIA Y COMERCIO
INVENTARIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE
INVENCION

PCT

09-57907

TITULO: FORMAS CRISTALINAS DE HEMIFUMARATO DE ALISKIREN

SOLICITANTE: NOVARTIS AG

DIRECCIÓN: Lichtstrasse 35, CH- 4056 Basel, Suiza

APODERADO: CARLOS R. OLARTE

BOGOTÁ: 04 de Junio de 2009



No. 09-057907- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:19:43 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2009/000075

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención.

☐

Patente de Modelo de Utilidad.

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: NOVARTIS AG

Dirección: Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel

Nacionalidad o Domicilio: Suiza

Lugar de Constitución: Suiza

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE

Dirección: World Trade Center Torre A,
Calle 100 No. 8A-37 Piso 10

Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799

E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual _____

Número 79782747Bta
TP 74.295

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: 1) Frank STOWASSER, 2) Stéphanie MONNIER

Dirección: 1) Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg, Alemania, 2) 6 Le
Parc, F-68190 Raedersheim, Francia

Nacionalidad o Domicilio: Alemana y Francesa

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/UEP2007/009573

Fecha Noviembre 5, 2007

Publicación Internacional No. WO 2008/061622

Fecha Mayo 29, 2008

6

Título (54) FORMAS CRISTALINAS DE HEMIFUMARATO DE ALISKIREN

Clasificación Internacional (51) A61K 31/165, C07C 237/20, A61P 9/12

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

EP

(32) Fecha

Noviembre 7, 2006

(31) Número de
Solicitud

06123642.8

9

Comprobante de pago No. 09- 40,853

Fecha Junio 3 de 2009

10

ANEXOS

☒

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

☒

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

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple Ver Expediente No. **07-026.397**

☐

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

☐

Declaraciones.

☒

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

☒

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

☐

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

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

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

☐

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

☐

Arte final 12 x 12.

☐

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

☐

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

☒

Otros. Búsqueda Internacional

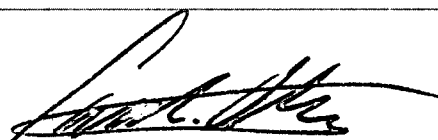
11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

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 : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 09 - 40,853

FECHA : JUNIO 3 DE 2009

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 09-057907- -00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:19:43
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 209

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
OLARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	105800030	03/06/2009	8,684,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	540,000.00
TOTAL :			\$ 540,000.00

SON: QUINIENTOS CUARENTA MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

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.

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 REYE
Licencia 376 - 1993 Minjus

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 Minjus

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI LTDA.

Carlos R. Olarte
J. Ian Raisbeck
Ana María Frieri
Juan Guillermo Moure
Natalia Castro
Zayde Chahin
Jacqueline Chaparro
José Luis Londoño
Felipe Mendoza
Simón Salinas

Of Counsel
Guillermo Chahin
Graciela Melo

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel / Switzerland

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

El suscrito,

NOVARTIS AG

domiciliado en

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

d

Attestation

- 1 On this date, the 30th (thirtieth) day of August 2006 (two thousand and six), I, the undersigned Notary Public certify herewith the authenticity of the signatures of **Mr. Arthur Canonica**, citizen of Corticiasca, Switzerland, residing in Wisen/SO, Switzerland and of **Mr. Pascal Traub**, citizen of 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 30th (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).

Leg.Prot.Nr. 975 /2006

APOSTILLE

(Hague Convention of October 5th, 1961)

1. Country: Switzerland (Schweiz / Suisse)

This official document

2. is signed by

3. in his/her function as

4. and certified by the seal of the

Certified 20.09.2006

5. in Basel (Bâle)

6. on

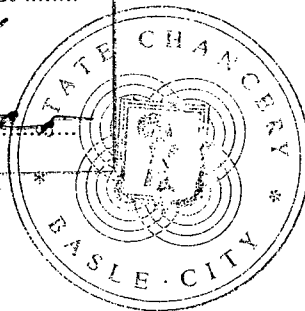
7. by the State Chancery of the Canton of Basel-Stadt

8. no.

9. Seal / stamp:

10. Signature:

Heidi Fischer



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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
29 May 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2008/061622 A1

(51) International Patent Classification:

A61K 31/165 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)

(21) International Application Number:

PCT/EP2007/009573

(22) International Filing Date:

5 November 2007 (05.11.2007)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

06123642.8 7 November 2006 (07.11.2006) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): **NOVARTIS AG** [CH/CH]; Lichtstrasse 35, CH-4056 Basel (CH).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **STOWASSER, Frank** [DE/DE]; Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg (DE). **MONNIER, Stéphanie** [FR/FR]; 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim (FR).

(74) Agent: **VON SPRECHER, Georg**; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, 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, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Declaration 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

(54) Title: CRYSTALLINE FORMS OF ALISKIREN HEMIFUMARATE

(57) Abstract: This invention relates to crystal forms of aliskiren hemifumarate and various embodiments related thereto, e.g. pharmaceutical preparations, processes for the manufacture of the crystal forms, pharmaceutical uses and the like. The crystal forms have particularly advantageous properties e.g. useful in the manufacture of blood-pressure lowering pharmaceutical preparations and the like.

WO 2008/061622 A1

CRYSTALLINE FORMS OF ALISKIREN HEMIFUMARATE

Summary of the invention:

This invention relates to novel crystal (including solvate) forms of aliskiren hemifumarate and to pharmaceutical preparations comprising them and methods of their manufacture, as well as the use of said crystal forms or preparations in the treatment of various diseases and disorders, and related invention embodiments presented in detail below.

Background of the Invention

The renin-angiotensin system (RAS) plays an important role in the regulation of blood pressure (BP) and volume homeostasis. Renin is secreted by the kidney in response to a decrease in circulating volume and blood pressure, and cleaves the substrate angiotensinogen to form the inactive decapeptide Angiotensin I (Ang I). Ang I is converted in the lungs, the kidneys and other organs to form the active octapeptide Ang II by the angiotensin converting enzyme (ACE). Ang II interacts with cellular receptors inducing vascular constriction, the release of catecholamines from the adrenal medulla and pre-junctional nerve endings. It also promotes aldosterone secretion and sodium reabsorption. In addition, Ang II inhibits renin release, thus providing a negative feedback to the system. Ang II acts at various levels (e.g. vasculature, sympathetic nervous system, cortex and medulla of the adrenal gland) to increase vascular resistance and BP.

The RAS may be blocked at various levels. Angiotensin II receptor blockers act on the RAS by inhibiting the interaction between Ang II and the AT₁ receptor. ACE inhibitors block the conversion of Ang I to Ang II and potentiate bradykinin. Renin inhibitors block the RAS at an earlier point in the cascade than ACE inhibitors and have a different effect on the components of the RAS. After the administration of a renin inhibitor, the formation of both Ang I and Ang II is blocked, thereby preventing the formation of angiotensin peptides by ACE and non-ACE pathways. These effects on the RAS provides the pharmacologic rationale for the study of renin inhibition in hypertension and cardiovascular diseases, and aliskiren (SPP100, SPP100A or SPP100B) is a potent and selective inhibitor of human renin: SPP100A (hydrochloride salt) demonstrated potent in vitro inhibition of human renin (IC₅₀ = 0.6 nM).

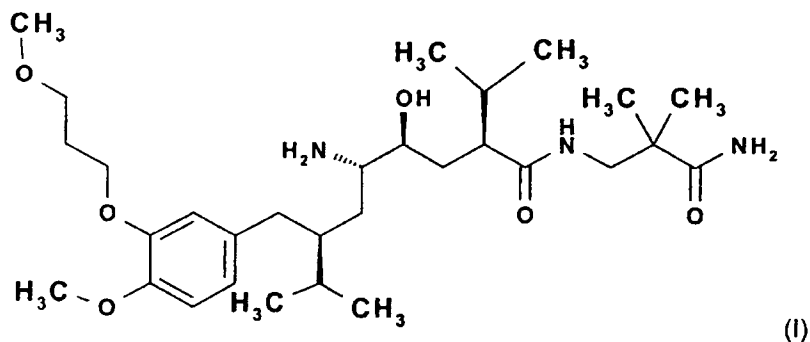
In vivo, SPP100 administered both orally or intravenously in several studies with severely sodium-depleted marmoset monkeys caused complete inhibition of plasma renin activity,

sustained reductions in mean arterial pressure and significant increases in plasma concentrations of active and total renin.

A dose ranging study of the effects of Aliskiren and losartan on ambulatory blood pressure monitoring of 4 weeks duration was conducted in patients with mild to moderate hypertension. Dose dependent decreases in blood pressure were observed in the dosage range of aliskiren 75 mg to 300 mg.

An open-label randomized pilot study was conducted comparing the effects of aliskiren versus ramipril on safety, tolerability, BNP (Brain Natriuretic Peptide) and RAAS (Renin Angiotensin Aldosterone System) hormones in patients with NYHA class II-IV heart failure and LVEF < 35%. No deleterious effects on hormonal parameters were noted in either group. Trends towards reduced angiotensin II levels were observed in both aliskiren and ramipril groups. PRA was inhibited in the aliskiren group and increased in the ramipril group, in keeping with the different effects of renin and ACE inhibition on PRA.

The renin inhibitor aliskiren (INN name) is chemically 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-methoxypropoxy)phenyl]-octanamide of formula



This compound and its manufacture are specifically disclosed in EP 678503 A.

The active ingredient aliskiren is the free base which is described specifically in EP 678503 A and it has one basic group, the amino group in position 5. This group has a pKa of 9.79 and can thus form salts with acids.

EP 678503 A, discloses the hydrochloride salt (example 137) and the hemifumarate salt (example 83) as specific salts of aliskiren. No crystalline forms are found there.



- 3 -

The oral administration of pharmaceutical agents such as aliskiren as tablets or capsules has certain advantages over parenteral administration such as i.v. or i.m. 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 their suitability for self administration whereas parenteral formulations have to be administered in most cases by a physician or paramedical personnel.

Aliskiren hemifumarate is difficult to formulate. Typically, in a galenic formulation comprising aliskiren hemifumarate, a high amount is normally needed of the drug substance (DS) with properties that make the formulation of tablets difficult.

The drug substance quality is very variable with effect on the processability of a tablet, e.g., particle size distribution, bulk density, flowability, wetting behavior, surface area and sticking tendency. Aliskiren hemifumarate known so far is basically amorphous. Moreover, aliskiren is highly hygroscopic. The combination of these hurdles makes a standard tablet manufacturing process extremely difficult.

The low crystallinity, hygroscopicity and relatively low stability, in particular in the presence of moisture, leads to a more complicated manufacturing process in particular when isolating the final product. Specifically processes such as filtration and drying can be very long as a result of the above-mentioned less desirable properties of aliskiren hemifumarate. Aliskiren hemifumarate is also sensitive to the granulation process.

Therefore, despite the very major contribution which aliskiren has made, the reported undesirable properties have been an impediment with respect to the process economy.

Therefore, there is a need for more stable forms of aliskiren, which are even easier to manage in the drying, filtration or granulation processes following the final stage of the chemical preparation process and also in the steps for preparing the pharmaceutical formulations. Many futile attempts have been made to find improved forms through salt formation, the forms ideally being as crystalline as possible, as well as physically and chemically stable.

General and Detailed Description of the Invention:

- 4 -

It has now surprisingly been possible to find novel crystal forms of aliskiren hemifumarate obtainable under rather specific conditions specified below. These crystal forms exhibit the desired improved properties.

Among the advantages of these crystalline materials, there are to be mentioned that these materials, due to their availability in crystalline form, allow for high purity products, make the handling of the material easier, allow for more stability of the bulk material and thus, for example, for easier and longer storing, and show other advantages, such as convenient dryability, better flowing characteristics, higher purity in view of the crystallinity, better definition of properties and the like.

The present invention therefore relates to novel crystal forms of aliskiren hemifumarate, processes for their manufacture, their use in the pharmaceutical field and pharmaceutical preparations comprising one or more of these crystal forms and/or aliskirene hemifumarate in different forms obtained during the manufacture of said pharmaceutical preparations, as well as processes for their manufacture and any related or other embodiments mentioned herein.

Figures: The figures (which also are part of the disclosure of specific embodiments of the invention) show the following (in parenthesis, parameters are shown in addition to those in the table before Example 1):

Fig. 1: X-ray powder diffraction pattern of Modification A (X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Cnt. time 2.400 sec., Range 2.00-40.00 (Deg.) Const. Scan Rate 0.50 Deg/min)

Fig. 2: X-ray powder diffraction pattern of Modification B (X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Cnt. time 2.400 sec., Range 2.00-40.00 (Deg.) Const. Scan Rate 0.50 Deg/min)

Fig. 3: X-ray powder diffraction pattern of amorphous aliskiren hemifumarate (X-ray powder data measured with Scintag instrument with Cu K alpha radiation source; Step 0.020 °, Cnt. time 1.200 sec., Range 2.00-40.00 (Deg.) Const. Scan Rate 1.00 Deg/min).

Fig. 4: X-ray powder diffraction pattern of Solvate Form S_A (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/2 mm between kapton foil, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 325.0 sec/step, I_{max} = 1884)

5

Fig. 5: X-ray powder diffraction pattern of Solvate Form S_B (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/2 mm between kapton foil, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 set/step, I_{max} = 1728)

Fig. 6: X-ray powder diffraction pattern of Type III (Form A equilibrated in dioxane at 25 °C) (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/2 mm between kapton foil, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 sec/step, I_{max} = 3259; Sample position 90.000, 45.000)

Fig. 7: X-ray powder diffraction pattern of Type IV (amorphous kept under acetonitrile atmosphere at 25 °C) (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/ coll 2 mm between acetate foil ca. 15 mg, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 sec/step, I_{max} = 808)

Fig. 8: X-ray powder diffraction pattern of Type VI (Form A kept under ethanol ALI (technical grade ethanol) atmosphere at 25 °C (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/ coll 2 mm between acetate foil ca. 15 mg, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 sec/step, I_{max} = 1327)

Fig. 9: X-ray powder diffraction pattern of Type I (amorphous kept under ethylacetate atmosphere at 25 °C) (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/ coll 2 mm between acetate foil ca. 15 mg, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 sec/step, I_{max} = 1381)

Fig. 10: X-ray powder diffraction pattern of Type II (Form A equilibrated in tert-butyl methyl-ether at 25 °C) (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; coll 2 mm slit, Sample position 10.000, 45.000, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA,

16

- 6 -

Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.0 sec/step, I_{max} = 4043)

Fig. 11: X-ray powder diffraction pattern of Type V (amorphous kept under *n*-butanol atmosphere at 25 degree Celsius) (X-ray powder data measured with STOE Stadi P Combi instrument with Cu K alpha radiation source; Slit 4 mm/ coll 2 mm between acetate foil ca. 15 mg, Transmission; Monochrom.: Curved Germanium (111), Radiation 1.54060 Cu, Generator: 50 kV, 30 mA, Detector: Linear PSD/Moving/Fixed Omega; Range 1: 2Theta (begin, end, step) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 sec/step, I_{max} = 2433).

Fig. 12: Conversion scheme of different crystalline and the amorphous form of aliskiren hemifumarate (vap = vapour; toluol = toluene; DMAc = dimethylacetate; TBME = tert-butyl methylether; Hept = heptane).

The general terms used hereinbefore and hereinafter preferably have, within this disclosure, the following meanings, unless otherwise indicated (where preferred embodiments can be defined by replacing one or more up to all general expressions or symbols with (a) more specific or more preferred definition(s) given herein):

Where the plural form is used for compounds, salts, crystal forms, pharmaceutical compositions, diseases and the like, this is intended to mean also a single compound, salt, crystal form, pharmaceutical composition or the like.

The term „Crystal form“ (or also Modification or, where solvents are present, solvate or solvate form) refers to a form of aliskiren hemifumarate (drug substance = DS) which comprises preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, especially 50 % (by weight, respectively, and related to the total aliskiren hemifumarate present (= 100 %)) or more of a specific crystalline form of DS (especially besides other forms and/or preferably amorphous material). Among the specific crystalline forms, Modification B and in particular Modification A as described below in more detail are especially preferred. Further, this expression also relates to solvate forms, especially the forms S_A (also called form E herein) and S_B as well as S_C (comprising isopropanol) and S_D (comprising ethanol), Type I (comprising ethyl acetate), Type II (comprising tert-butylmethylether), Type III (comprising dioxane or tetrahydrofurane) (corresponding to Type D), Type IV (comprising acetonitrile), Type V (comprising pentanol, *n*-butanol, 2-propanol, 1-hexanol or ethanol) and Type VI (comprising ethanol or methanol), especially in the percentages just given. Note that,

96

- 8 -

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal form termed Modification B which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description to Fig. 2) given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, more preferably at degrees 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 and 17.4, yet more preferably 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 2.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Solvate Form S_A which has the following X-Ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 and 20.7, more preferably 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 4.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Solvate Form S_B which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description to Fig. 5) given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 and 18.3, more preferably 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 5.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80

% and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type III, which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 6) given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 and 18.2, more preferably 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 6.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type IV which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 7) given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 and 16.0, more preferably 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 7.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type VI, which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 8) given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 and 19.2, more preferably 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 8.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous

- 10 -

material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type I which (under the conditions given in the description for Fig. 9) has the following X-Ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 6.5, 8.0, 14.6, 15.5; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 9.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type II which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 10) given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.4, 6.7, 15.4 and 16.6, more preferably 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 10.

In another embodiment, the invention relates to a crystal form of aliskiren hemifumarate based on (= comprising at least 10%, preferably at least 20 %, more preferably at least 30 %, yet more preferably at least 40 %, very preferably at least 50 %, highly preferably at least 80 % and most preferably at least 90 % (by weight, respectively), besides mainly amorphous material and possibly other crystalline forms of) a crystal solvate form termed Type V which has the following X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 11) given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 and 20.1, more preferably 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especially an X-ray diffraction diagram corresponding to that given in Fig. 11.

"An X-ray pattern corresponding" especially relates to one showing the same peaks, especially an about identical x-ray diagram under identical conditions as described for the respective example, e.g. in the figure descriptions and examples.

For the conditions for obtaining X-ray data (also in the Figures), in addition to the data given in the Figures see the "Table of methods and conditions used (if not mentioned otherwise)" before Example 1.

- 11 -

The X-ray diffraction pattern measurement instruments measure the diffracted x-ray intensity (counts per second, cps) with respect to the angle of the x-ray source. Only crystalline samples diffract at well defined angles, thus sharp peaks are observed depending on the nature of the crystal form. Each form will give a unique diffraction pattern. The intensity of the peaks depend on particle size and shape, thus it is a property of the batch not of the crystalline form. The diffraction peaks (pattern) defines the location of each atom within the molecule and defines the crystal symmetry and space group for the given crystal system.

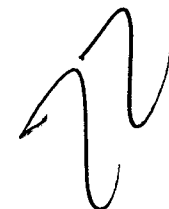
It should be kept in mind that slight variations in observed 2Theta angles or d-spacing values are expected based on the specific diffractometer employed, the analyst, and the sample preparation technique. More variation is expected for the relative peak intensities.

Identification of the exact crystal form of a compound should be based primarily on observed 2Theta angles with no importance attributed to relative peak intensities.

Since some margin of error is possible in the assignment of 2Theta angles and d-spacings, the preferred method of comparing X-ray powder diffraction patterns in order to identify a particular crystalline form is to overlay the X-ray powder diffraction pattern of the unknown form over the X-ray powder diffraction pattern of a known form. Any 2Theta angles given may preferably differ within an interval of $\pm 0,3^\circ$, more preferably of $\pm 0,1^\circ$, from any 2Theta angle value given herein.

Any of the crystal forms mentioned above and below is advantageous, especially Modification B and most especially Modification A, both with regard to any embodiment of the invention, even though still amorphous material may be present within them, as they allow for more convenient purification, e.g. easier filtration, better separation from contaminations resulting from the chemical manufacture of the drug substance due to at least partial crystallization which results in more pure final material, better handling of the bulk material (e.g. easier pouring of the dry material, easier dosing, more stability, easier drying and the like), are very preferred.

Modification B is highly preferred as it can be obtained in highly pure form (with only low amounts of amorphous material, e.g. 10 % or less, more preferably 5 % or less present, where the % are weight percent and related to the total aliskirene hemifumarate present in the crystal form preparation).



Even more preferred is Modification A which, though it may be less pure with regard to accompanying amorphous material, does not form bundles of needle-like crystals as does Modification B, so that a possible disadvantage due to lower purity is more than compensated by the presence of crystals of a shape that is more convenient for production purposes both of the crystalline drug substance as well as pharmaceutical preparations comprising it.

The crystal forms can, in addition to the X-ray diffraction pattern, be further characterised by one or more of the corresponding properties given in the Examples, especially their way of manufacture (crystallization process), results from Differential Scanning Calorimetry, (especially the melting temperature ranges and/or melting enthalpies), lack of changes of the XRPD pattern on storage under nitrogen flow, X-Ray diffraction properties at various Relative Humidities, dynamic vapour sorption weight changes, heat of dissolution, equilibration behaviour in solvents, and/or other properties mentioned herein.

Especially preferred is a combination of one or more of these properties, especially the melting point (e.g. SPP100 hemifumarate melts within a range of about 95-104 °C, especially 96 to 98 °C for Modification A, from 95 to 105 °C, especially 99 to 102 °C for Modification B at a heating rate of 10 K/min, respectively) and the X-ray diffraction pattern. Still more preferred is a combination of the manufacturing method described in the Example and the X-Ray diffraction pattern from the tables, more preferably from the X-Ray diagrams depicted in the figures.

For both isopropanol solvate S_C and ethanol solvate S_D, single crystals are obtained.

Here, also the parameters of the crystals depicted in Example 5 characterize a further preferred version of this solvate form, S_D.

The invention also relates to a process for the manufacture of a crystal form as described herein, as well as crystal forms obtainable (preferably obtained) by such a process.

Modifications A and B may be produced from solutions of aliskiren hemifumarate in ethanol with acetonitrile as antisolvent. A higher relative content of acetonitrile in comparison to the content of ethanol is in favour of yielding Modification A, a lower relative content is in favour of yielding modification B. In addition, the crystallization temperature is important: A higher temperature used during crystallization is in favour of yielding Modification A.

For example, Modification A can be obtained from a solution with a ratio by weight (w/w) of acetonitrile : ethanol in the range from 80 : 20 to 99 : 1, more preferably 85 : 15 to 90 : 10 (e.g. 87 : 13), at appropriate temperatures in the range from 15 to 40 °C, e.g. (preferably

73

- 13 -

after addition of seeding crystals of modification A e.g. at 37 °C) cooling down from 37 °C to 17 °C and re-warming to 37 °C and repeating the cooling and warming, and then cooling down to 22 °C; distilling off the solvent; adding acetonitrile, e.g. in a weight ratio aliskiren hemifumarate (amount used in the start) to acetonitrile of about 8 : 23, keeping at about 20 °C, cooling to about 0 to 5 °C, e.g. 3 °C, filtration and washing (preferably with the mother liquor); followed by gentle drying.

More generally, Modification A can be obtained by gentle drying of Solvent form S_A.

Modification B can, for example, be obtained from a solution with a ratio by weight (w/w) of acetonitrile : ethanol in the range from 80 : 20 to 75 : 25 (e.g. 80 : 20) at appropriate temperatures in the range from 15 to 40 °C, e.g. cooling down from 37 °C to 35 °C and (especially after a clouding occurs) further down to 20 °C, allowing the aliskiren hemifumarate to crystallize, filtration and drying under vacuum, e.g. under 10 mbar at 40 °C.

More generally, Modification B can be obtained from Solvent form S_B by drying, e.g. under the conditions just described.

Modification B can also be obtained by slow solvent evaporation from ethylacetate or isopropanol, e.g. by dissolving aliskiren hemifumarate in the solvent at about 20 °C and then slowly evaporating at room temperature.

Solvent form S_A can, for example, be obtained as described above for the manufacture of Modification A, however, omitting the filtration and the drying.

Solvent Form S_B can, for example, be obtained as described above for Modification B, however, omitting the filtration and drying step.

Solvent Form S_C can be obtained from an isopropanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent.

Solvent Form S_D can be obtained from an ethanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent.

Solvent Form Type I can be obtained by crystallization from amorphous material by keeping it under an ethylacetate and/or methylacetate atmosphere.

Solvent Form Type II can be obtained from Modification A and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a tert-butyl methyl ether atmosphere.

Solvent Form Type III (corresponding to solvent Form S_D) can be obtained from Modification A by keeping it under a dioxane, tetrahydrofurane and/or ethyl acetate atmosphere.

- 14 -

Solvent Form Type IV can be obtained from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under acetonitrile atmosphere.

Solvent Form V can be obtained from Modification A by keeping it under a pentanol atmosphere and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol or ethanol atmosphere.

Solvent Form Type VI can be obtained from Modification A by keeping it under ethanol and/or methanol atmosphere.

These and other conditions for obtaining the crystal forms according to the invention can also be deduced from the Examples as well as from Fig. 12.

No change of the crystalline Modification A, Modification B and amorphous aliskiren hemifumarate is observed in cyclohexane or n-heptane.

Amorphous material can e.g. be obtained by spray drying under customary conditions, e.g. from an ethanol solution, preferably followed by further drying the obtained material e.g. at 20 mBar and 30 °C.

Where the term "comprising" is used, this is intended to mean that the component, components, action, actions, feature or features mentioned or enumerated thereafter may be fulfilled not only alone, but that also one or more other components and/or features (e.g. other additives, other actions) may be present in addition to those specifically mentioned. This is in contrast to the term "containing" or "consisting of" which here mean that no other components or features are included except for those specifically mentioned after such an expression and thus denote a complete enumeration/representation of features and/or components. Wherever "comprising" is used, this may (independently of other occurrences) be replaced by the narrower term "consisting of" or (in case of processes or methods) by "containing the step of", where possible and expedient, thus leading to specific and preferred embodiments of the invention.

The amorphous state generally is a disordered solid state, which may e.g. appear during manufacture of the drug substance (crystallization step, drying, milling) or the drug product (granulation, compression).

"A form obtainable therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation" ("obtainable" wherever mentioned especially meaning "obtained") preferably means that where, during the manufacturing process, the crystal form may be

transformed and/or (at least partially) removed from the original crystal form (e.g. during wet granulation procedures), other forms (e.g. amorphous and/or solvate forms or the like) may form and may be present in the final pharmaceutical formulation instead of all or preferably only part of the original crystal form. Preferably both the crystal form (e.g. in the percentages given as preferred above) and forms obtainable therefrom (e.g. the amorphous or solvate forms) are present simultaneously. Where a crystal form is mentioned with regard to treatment, preparations or the like, this preferably includes "a crystal form and a form obtainable therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation".

The crystal forms (preferably one of them, especially Modification A) according to the invention, or, or preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, may be used e.g. in the form of pharmaceutical preparations, which comprise the active ingredient especially in a therapeutically effective amount of the active substance, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier, for example with an inorganic or organic, solid or optionally also liquid pharmaceutically acceptable carrier, which is suitable for enteral, e.g. oral, or parenteral administration.

The invention relates in particular to a pharmaceutical composition, especially in a solid dosage unit, preferably for oral administration, optionally together with a pharmaceutically acceptable carrier, obtainable from using a crystal form according to the invention as active ingredient.

Pharmaceutical preparations of this kind may be used for example for the prophylaxis and treatment of diseases or conditions which may be treated or modulated, especially inhibited, by blocking the AT₁ receptor, for example

a disease or condition selected from the group consisting of

- (a) hypertension, whether of the malignant, essential, reno-vascular, diabetic nephropathy, diabetic cardiac myopathy, isolated systolic, or other secondary type; congestive heart failure, renal insufficiency or failure, especially chronic renal failure, restenosis after percutaneous transluminal angioplasty, and restenosis after coronary artery bypass surgery;
- (b) atherosclerosis, nephropathy, renal failure, e.g. chronic renal failure, hypothyroidism, myocardial infarction, especially survival post myocardial infarction (MI), coronary heart diseases, e.g. angina (whether unstable or stable), hypertension in the elderly, familial dyslipidemic hypertension, increase of formation of collagen, fibrosis, and remodeling



- 16 -

following hypertension (antiproliferative effect of the combination), all these diseases or conditions associated with or without hypertension;

- (c) endothelial dysfunction with or without hypertension, or peripheral vascular disease,
- (d) hyperlipidemia, hyperlipoproteinemia, atherosclerosis and hypercholesterolemia,
- (e) glaucoma,
- (f) Diabetes Type II (insulin resistance)
- (g) Metabolic Syndrome (also called Syndrome X; present if at least three of the following criteria are met: 1) abdominal girth of men > 102 cm/of women > 88 cm; 2) Fasting Plasma HDL-C (High Density Lipid Cholesterol) < 40 mg/dl in men, < 50 mg/ml in women; 3) fasting plasma triglyceride > 150 mg/dl; 4) blood pressure > 130/85 mm Hg; and 5) impaired glucose regulation/insulin resistance = fasting plasma glucose equal or higher than 100 mg/dl (see J. Am. Med. Assoc. 285(3), 2486-97 (1991)),
- (h) diseases resulting from the conditions mentioned under (f) and/or (g), such as inflammation, high blood pressure, high triglyceride level, visceral adiposity, obesity in general, pro-thrombotic state (including e.g. impaired fibrinolysis and/or procoagulation), low HDL-C level, high blood glucose level, especially glucose intolerance, neuropathy, retinopathy, nephropathy, cardiovascular disorders and diabetes, and
- (i) left ventricular hypertrophy, cognitive dysfunction, e.g., Alzheimer's, stroke, headache and chronic heart failure.

The present invention therefore also relates to the use of a crystal form (as such or in the form of a pharmaceutical preparation or, or preferably and, as a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation" according to the invention) for the prophylaxis and/or treatment of any one or more of the diseases mentioned above, to the use of use of a crystal form (as such or in the form of a pharmaceutical preparation or, or preferably and, as a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation according to the invention) in the manufacture of a pharmaceutical preparation that can be (preferably is) used in the prophylaxis and/or treatment of any one or more of the diseases mentioned above, to a method of treatment of a warm-blooded animal in need of such treatment, especially a human in need of such treatment, comprising administering a crystal form according to the invention or a pharmaceutical preparation comprising a crystal form or, or preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation according to the invention) in an amount effective for the prophylaxis and/or treatment of said disease, as well



- 17 -

as a pharmaceutical preparation, comprising a crystal form according to the invention or use of a crystal form (or, or preferably and, a form obtainable therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation) and at least one pharmaceutically acceptable carrier material.

Primary usages are for the treatment of high blood pressure and congestive heart failure, as well as post-myocardial infarction.

The efficiency of the crystal forms of aliskiren according to the invention can be readily identified e.g. by the test systems identified in EP 0 678 503 A1 which, in this regard, is incorporated by reference herewith. For example, the *in vitro* determination of renin inhibitory activity is possible using different assay systems, e.g. human plasma, purified human renin together with synthetic or natural renin substrate, respectively. One possible test system is as follows: An extract of human renin from kidney (isolated or obtained recombinantly) (0.5 mGU (= Milli-Goldblatt-Units)/ml) is incubated for one hour at 37 °C and pH 7.2 in 1-molar aqueous 2-N-(tris-hydroxymethylmethyl)-amino-ethansulfonic acid buffer solution with 23 µg/ml synthetic renin substrate, the decapeptide H-Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH. The amount of Angiotensin I formed is determined by radioimmuno assay. Crystal form with aliskiren as the active principle activity are added each in different concentrations. The concentration of the respective compound at which the formation of Angiotensin II is diminished by 50 % is called the IC₅₀. Preclinical and clinical studies confirm the efficacy *in vivo*.

The person skilled in the pertinent art is fully enabled to select a relevant and standard animal test model to prove the hereinbefore and hereinafter indicated therapeutic indications and beneficial effects, and/or to conduct the corresponding clinical trials.

The present pharmaceutical preparations which, if so desired, may apart from a crystal form according to the invention and/or a form of aliskirene hemifumarate obtained during the manufacture of the corresponding pharmaceutical preparation from such a crystal form, in the case of combination products, comprise further pharmacologically active substances, are prepared in a manner known *per se*, for example by means of conventional mixing, granulating, coating, dissolving or lyophilising processes, and comprise preferably from about 0.1% to 100%, especially from about 1% to about 50%, in case of lyophilisates up to 100% of the

- 18 -

active substance (here aliskiren hemifumarate) or, in the case of combination, active substances.

The invention similarly relates to compositions comprising a crystal form according to the invention, preferably aliskiren hemifumarate with at least 10 %, more preferably at least 20 %, yet more preferably at least 30 %, highly preferably at least 40 % and most preferably at least 50 % proportion of a crystal form according to the invention, especially Modification A and/or a solvate thereof (with the percentages given in weight percent, related to the total amount of aliskiren hemifumarate present which is 100 %).

The invention similarly relates to the use of a crystal form according to the invention preferably for the production of pharmaceutical preparations, especially for the prophylaxis and also for the treatment of diseases or conditions which may be modulated by renin inhibition. Primary usages are for the treatment of high blood pressure, renal failure, left ventricular dysfunction and heart failure.

The invention similarly relates to the use of a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, for the prophylaxis and treatment of diseases or conditions which may be modulated by renin inhibition, characterised in that a patient, including a human patient, requiring such treatment is administered with a therapeutically effective amount of crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, optionally in combination with at least one further active substance for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases listed hereinbefore or hereinafter.

The invention similarly relates to combinations, e.g. pharmaceutical combinations, containing a crystal form of the present invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, in combination with one or more further active ingredients, or pharmaceutically acceptable salts thereof, especially for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and diseases as listed hereinbefore or hereinafter. Combinations with other compositions for the treatment of cardiovascular diseases and related conditions and

diseases as listed hereinbefore or hereinafter, or in each case a pharmaceutically acceptable salt thereof, are likewise objects of the present invention.

The combination may be made for example with the following compositions, selected from the group consisting of a:

- (i) HMG-Co-A reductase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (ii) angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (iii) calcium channel blocker (CCB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (iv) aldosterone synthase inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (v) aldosterone antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (vi) dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (vii) endothelin antagonist or a pharmaceutically acceptable salt thereof,
- (viii) angiotensin II receptor blockers (ARB) or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and
- (ix) diuretic or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

HMG-Co-A reductase inhibitors (also called β -hydroxy- β -methylglutaryl-co-enzyme-A reductase inhibitors) are understood to be those active agents that may be used to lower the lipid levels including cholesterol in blood.

The class of HMG-Co-A reductase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of atorvastatin, cerivastatin, compactin, dalvastatin, dihydrocompactin, fluindostatin, fluvastatin, lovastatin, pitavastatin, mevastatin, pravastatin, rivastatin, simvastatin, and velostatin, or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred HMG-Co-A reductase inhibitors are those agents which have been marketed, most preferred is fluvastatin and pitavastatin or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The interruption of the enzymatic degradation of angiotensin I to angiotensin II with so-called ACE-inhibitors (also called angiotensin converting enzyme inhibitors) is a successful variant

- 20 -

for the regulation of blood pressure and thus also makes available a therapeutic method for the treatment of congestive heart failure.

The class of ACE inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moxetipril, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril, and trandolapril, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, respectively.

Preferred ACE inhibitors are those agents that have been marketed, most preferred are benazepril and enalapril.

The class of CCBs essentially comprises dihydropyridines (DHPs) and non-DHPs such as diltiazem-type and verapamil-type CCBs.

A CCB useful in said combination is preferably a DHP representative selected from the group consisting of amlodipine, felodipine, flunarizine, isradipine, lacidipine, nicardipine, nifedipine, nisoldipine, nimodipine, nitrendipine, and nivaldipine, and is preferably a non-DHP representative selected from the group consisting of flunarizine, prenylamine, diltiazem, fendiline, gallopamil, mibefradil, anipamil, tiapamil and verapamil, and in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof. All these CCBs are therapeutically used, e.g. as anti-hypertensive, anti-angina pectoris or anti-arrhythmic drugs. Preferred CCBs comprise amlodipine, diltiazem, isradipine, nicardipine, nifedipine, nimodipine, nisoldipine, nitrendipine, and verapamil, or, e.g. dependent on the specific CCB, a pharmaceutically acceptable salt thereof. Especially preferred as DHP is amlodipine or a pharmaceutically acceptable salt, especially the besylate, thereof. An especially preferred representative of non-DHPs is verapamil or a pharmaceutically acceptable salt, especially the hydrochloride, thereof.

Aldosterone synthase inhibitor is an enzyme that converts corticosterone to aldosterone by hydroxylating corticosterone to form 18-OH-corticosterone and 18-OH-corticosterone to aldosterone. The class of aldosterone synthase inhibitors is known to be applied for the treatment of hypertension and primary aldosteronism comprises both steroidal and non-steroidal aldosterone synthase inhibitors, the later being most preferred.

21

- 21 -

Preference is given to commercially available aldosterone synthase inhibitors or those aldosterone synthase inhibitors that have been approved by the health authorities.

The class of aldosterone synthase inhibitors comprises compounds having differing structural features. For example, mention may be made of the compounds which are selected from the group consisting of the non-steroidal aromatase inhibitors anastrozole, fadrozole (including the (+)-enantiomer thereof), as well as the steroidal aromatase inhibitor exemestane, or, in each case where applicable, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

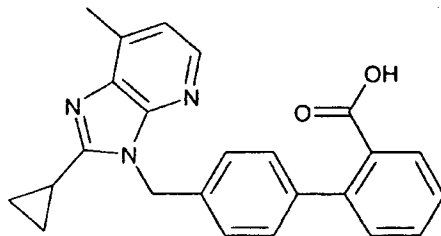
The most preferred non-steroidal aldosterone synthase inhibitor is the (+)-enantiomer of the hydrochloride of fadrozole (US patents 4617307 and 4889861).

A preferred steroidal aldosterone antagonist is eplerenone or spironolactone.

A preferred dual angiotensin converting enzyme/neutral endopeptidase (ACE/NEP) inhibitor is, for example, omapatrilate (cf. EP 629627), fasidotril or fasidotrilate, or, if appropriate, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

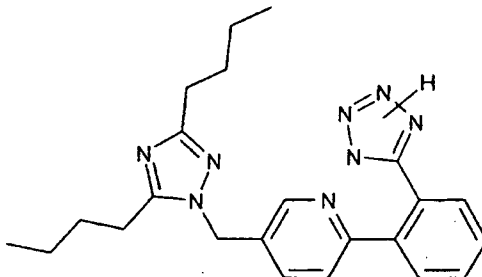
A preferred endothelin antagonist is, for example, bosentan (cf. EP 526708 A), furthermore, tezosentan (cf. WO 96/19459), or in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Suitable angiotensin II receptor blockers which may be employed in the combination of the present invention include AT₁-receptor antagonists having differing structural features, preferred are those with the non-peptidic structures. For example, mention may be made of the compounds that are selected from the group consisting of valsartan (EP 443983), losartan (EP 253310), candesartan (EP 459136), eprosartan (EP 403159), irbesartan (EP 454511), olmesartan (EP 503785), tasosartan (EP 539086), telmisartan (EP 522314), the compound with the designation E-4177 of the formula

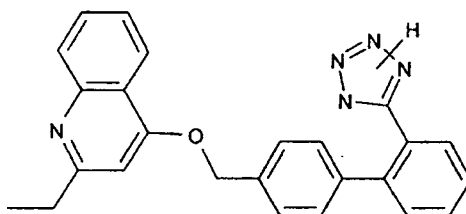


- 22 -

the compound with the designation SC-52458 of the following formula



and the compound with the designation the compound ZD-8731 of the formula



or, in each case, a pharmaceutically acceptable salt thereof.

Preferred AT₁-receptor antagonists are those agents that have reached the market, most preferred is valsartan, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

A diuretic is, for example, a thiazide derivative selected from the group consisting of chlorothiazide, methylclothiazide, chlorothalidon and especially hydrochlorothiazide.

Preferably, the jointly therapeutically effective amounts of the active agents according to the combination of the present invention can be administered simultaneously or sequentially in any order, separately or in a fixed combination.

The structure of the active agents identified by generic or tradenames may be taken from the actual edition of the standard compendium "The Merck Index" or from databases, e.g. Patents International (e.g. IMS World Publications). The corresponding content thereof is hereby incorporated by reference. Any person skilled in the art is fully enabled to identify the active agents and, based on these references, likewise enabled to manufacture and test the pharmaceutical indications and properties in standard test models, both in vitro and in vivo.

- 23 -

The corresponding active ingredients or pharmaceutically acceptable salts thereof may also be used in form of a solvate, such as a hydrate or including other solvents, used for precipitation or crystallization.

The compounds to be combined can be present as pharmaceutically acceptable salts. If these compounds have, for example, at least one basic center, they can form acid addition salts. Corresponding acid addition salts can also be formed having, if desired, an additionally present basic center. The compounds having an acid group (for example COOH) can also form salts with bases.

In a variation thereof, the present invention likewise relates to pharmaceutical product in the form of a "kit-of-parts", for example, in the sense that the components to be combined according to the present invention can be dosed independently or by use of different fixed combinations with distinguished amounts of the components, i.e. simultaneously or at different time points. The parts of the kit of parts can then e.g. be administered simultaneously or chronologically staggered, that is at different time points and with equal or different time intervals for any part of the kit of parts. Preferably, the time intervals are chosen such that the effect on the treated disease or condition in the combined use of the parts is larger than the effect that would be obtained by use of only any one of the components.

The invention furthermore relates to a commercial package (pharmaceutical product) comprising the combination according to the present invention together with instructions for simultaneous, separate or sequential use.

Dosaging of the crystal forms according to the invention and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, may depend on various factors, such as mode of application, species, age and/or individual condition. For example, the doses to be administered to warm-blooded animals, including man, of approximately 75 kg body weight, especially the doses effective for the inhibition of renin activity, e.g., in lowering blood pressure, are from about 3 mg to about 3 g, preferably from about 10 mg to about 1 g, e.g., from 20 to 600 mg/person/day, based on the free base of aliskiren, respectively, divided preferably into 1 to 4 single doses which may, e.g., be of the same size. Usually, children receive about half of the adult dose. The dose necessary for each individual can be monitored, e.g., by measuring the serum concentration of the active ingredient, and adjusted to an optimum level.

- 24 -

Single doses comprise, e.g., 75 mg, 150 mg or 300 mg per adult patient based on the free base of aliskiren.

The present invention also relates to a pharmaceutical preparation comprising a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, and one or more pharmaceutically acceptable carrier materials, especially useful in a process suitable for large-scale manufacture of solid oral dosage forms.

The present invention thus especially relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of a crystal form according to the invention, wherein the active ingredient (calculated as aliskiren free base) is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form, either dependent on or not dependent on any coating or capsule material used.

If not dependent on any coating or capsule used, the active ingredient is present in an amount of more than 48% by weight based on the total weight of the oral dosage form. If dependent on any coating or capsule used, the active ingredient is present in an amount of more than 46% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

In a preferred embodiment of the present invention, the active ingredient is present in an amount ranging from 46 to 60% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

In another preferred embodiment of the present invention, the active agent is present in an amount of more than 46% up to 56% by weight based on the total weight of the oral dosage form.

In a solid oral dosage form according to the present invention wherein the active agent consists entirely of a crystal form according to the invention and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, it is preferred if this active ingredient is present in an amount ranging from about 75 mg to about 600 (preferably to about 300) mg of the free base per unit dosage form.

In a further preferred embodiment of the present invention, the dosage is present in an amount of about 83, about 166, about 332 or about 663 mg per unit dosage form, based on the aliskiren hemifumarate salt.



- 25 -

Preferred solid oral dosage forms according to the present invention provide for the administration of the active ingredient in a smaller oral form than was heretofore possible for a given unit dose of the active agent. Furthermore, the oral dosage forms obtained are stable both to the production process and during storage, e.g., for about 2 years in conventional packaging, e.g., sealed aluminium blister packs.

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 otherwise in an improving manner on the condition.

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

A solid oral dosage form according to the invention comprises pharmaceutically acceptable carrier materials, e.g. 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 Hilfstoffe" (lexicon of adjuvants), 5th Edition, ECV Aulendorf 2002, which is incorporated herein by reference. These include, but are not limited to, fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising agents, fillers or diluents, surfactants, film-formers, softeners, pigments and the like.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive a filler.

In a preferred embodiment the solid oral dosage form according to the present invention comprises as an additive, in addition to a filler, a disintegrant.

In a preferred 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.

In a preferred 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.

In a preferred 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.

- 26 -

As fillers one can in particular mention starches, e.g., potato starch, wheat starch, corn starch, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC) and, preferably, microcrystalline cellulose, e.g., products available under the registered trade marks AVICEL, FILTRAK, HEWETEN or PHARMACEL.

As binders for wet granulation, one can in particular 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.

As disintegrants one can in particular mention carboxymethylcellulose calcium (CMC-Ca), carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na), crosslinked PVP (e.g. CROSPVIDONE, POLY-PLASDONE or KOLLIDON XL), alginic acid, sodium alginate and guar gum, most preferably crosslinked PVP (CROSPVIDONE), crosslinked CMC (Ac-Di-Sol), carboxymethylstarch-Na (PIRIMOJEL and EXPLOTAB). A most preferred disintegrant is CROSPVIDONE.

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 very preferred glidant is colloidal silicon dioxide (e.g. AEROSIL 200).

As fillers or diluents one can mention confectioner's sugar, compressible sugar, dextrates, dextrin, dextrose, lactose, mannitol, microcrystalline cellulose, in particular, having a density of about 0.45g/cm^3 , e.g., AVICEL, powdered cellulose, sorbitol, sucrose and talc. A most preferred filler is microcrystalline cellulose.

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.

Additives to be used as filmcoating materials comprise polymers such as HPMC, PEG, PVP, polyvinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (PVP-VA), polyvinyl alcohol (PVA), and sugar as film formers. A most preferred coating material is HPMC, especially HPMC 3 cps (preferred amount $5\text{-}6\text{ mg/cm}^2$), and mixtures thereof with further additives, e.g., those available under the registered trade mark OPADRY. Further additives comprise pigments, dyes, lakes,

- 27 -

most preferred TiO_2 and iron oxides, anti-tacking agents like talcum and softeners like PEG 3350, 4000, 6000, 8000 or others. Most preferred additives are talcum and PEG 4000.

The present invention likewise relates to a solid oral dosage form comprising a therapeutically effective amount of a crystal form according to the invention and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, as an active ingredient, and a filler as an additive (pharmaceutically acceptable carrier material). Further additives include, but are not limited to, binders, disintegrants, lubricants, glidants, stabilising 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 a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, as an active ingredient, and a filler and a disintegrant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, lubricants, glidants, stabilising 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 a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, as an active ingredient, and a filler, a disintegrant and a lubricant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, glidants, stabilising 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 a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, as an active ingredient, and a filler, a disintegrant, a lubricant and a glidant as additives. Further additives include, but are not limited to, binders, stabilising agents, diluents, surfactants, film formers, pigments, softeners and antitacking

- 28 -

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 crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, as an active ingredient, and a filler, a disintegrant, a lubricant, a glidant and a binder as additives. Further additives include, but are not limited to, stabilising agents, diluents, surface-tants, 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.

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 0.5 to 2.0% by weight, e.g., from 0.8 to 1.5% by weight; the amount of binder may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 3 to 4% by weight; the amount of disintegrant may vary within a range of from 0 to about 20% by weight, e.g., from 13.5 to 16% 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 32% 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 0.6% by weight; and the amount of film coat may vary within a range of 0 to 20 mg/cm², e.g. 4 to 7 mg/cm².

It is a characteristic of the preferred 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 60% or less by weight based on the total weight of the solid oral dosage form, more particularly about 54% or less. Preferably, the additive content is in the range of about 35 to 55% by weight, more particularly, the additive content ranges from about 50 to about 52% by weight.

A preferred amount of a filler, especially of microcrystalline cellulose, ranges from about 20 to 32% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a binder, especially of PVP K 30, ranges from about 3 to 4% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a disintegrant, especially of CROSPOVIDONE, ranges from about 13.5 to 15% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a glidant, especially of colloidal silicon dioxide, ranges from about 0.4 to 0.6% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a lubricant, especially of Mg stearate, ranges from about 0.8 to 1.5% by weight per unit dosage form.

A preferred amount of a film coat, especially of HPMC 3 cps, ranges from about 4 to 7 mg/cm² 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.

Thus, where accelerated release is desired a disintegrant such as crosslinked PVP, e.g., those products available under the registered trade marks POLYPLASDONE XL or KOLLIDON CL, in particular, having a molecular weight in excess of 1,000,000, more particularly, having a particle size distribution of less than 400 microns or, preferably, less than 74 microns, or comprising reactive additives (effervescent mixtures) that effect rapid disintegration of the tablet in the presence of water, for example so-called effervescent tablets that contain an acid in solid form, typically citric acid, which acts in water on a base containing chemically combined carbon dioxide, for example sodium hydrogencarbonate or sodium carbonate, and releases carbon dioxide.

WO

- 30 -

Whereas if delayed release is desired one may employ coating technology for multiparticulates (e.g. pellets, minitablets), 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.

In a solid oral dosage form wherein the active agent consists of a crystal form according to the invention, and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation, or a combination of aliskiren with other active pharmaceutical ingredients, preferred additives are microcrystalline cellulose, hydroxypropylcellulose, crosslinked PVP, PVP, PEG, CMC-Na or CMC-Ca, Mg stearate, Ca stearate or Al stearate, anhydrous colloidal silica, talc, titanium dioxide and iron oxide pigments. The amounts of additive employed will depend upon how much active agent is to be used. The stearate, e.g., Mg stearate is preferably employed in amounts of 0.8 to 1.5% by weight. Whereas the silica is preferably employed in an amount of from 0.4 to 0.6% by weight.

The amount of aliskiren in the form of the hemi-fumarate thereof within the total weight of the uncoated unit dosage form ranges, preferably, from about 83 to about 663 mg, most preferably, the amount of aliskiren hemi-fumarate is about 83, about 166 or about 332 mg per unit dosage form.

The amount of the binder within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 2 to 5%, most preferably from 3 to 4% by weight per unit dosage form.

The amount of the disintegrant within total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0 to 20%, most preferably from 13.5 to 16% by weight per unit dosage form.

The amount of the glidant within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0 to 5%, most preferably from 0.4 to 0.6% by weight per unit dosage form.

The amount of the lubricant within the total weight of the uncoated unit dosage form is preferably from 0.2 to 5%, most preferably from 0.8 to 1.5% for Mg stearate by weight per unit dosage form.

- 31 -

A preferred amount of a film coat, especially of HPMC 3 cps, is from about 4 to about 7 mg/cm² per unit dosage form.

The weight ratio of aliskiren to the binder preferably ranges from about 8:1 to about 25:1, more preferably from about 11:1 to about 15:1. Most preferably, the weight ratio is about 12.5:1.

The weight ratio of aliskiren to the disintegrant preferably ranges from about 2:1 to about 4:1, more preferably from about 2.5:1 to about 3.7:1. Most preferably, the weight ratio is about 3.1:1.

The weight ratio of aliskiren to the glidant preferably ranges from about 75:1 to about 125:1, more preferably from about 80:1 to about 90:1. Most preferably, the weight ratio is about 83.3:1.

The weight ratio of aliskiren to the lubricant preferably ranges from about 25:1 to about 63:1, more preferably from about 30:1 to about 50:1. Most preferably, the weight ratio is about 30:1.

The solid oral dosage forms according to the present invention may also be in the form 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.

A further embodiment of the present invention is a process for the manufacture of a pharmaceutical preparation (especially in a solid oral dosage form) according to the present invention, wherein a crystal form according to the invention (especially based on Modification A) is admixed with one or more pharmaceutically acceptable carrier materials. The methods may comprise any of the manufacturing methods known in the art for pharmaceutical preparations, e.g. including wet granulation, slugging, spray drying spheronization or crystallization, coating or other steps.

- 32 -

Wet granulation of crystal forms according to the invention with excipients using water and/or an aqueous binder solution may lead to a change in polymorphism of the drug substance which changes e.g. partly to the amorphous state (indicated by "and/or, preferably and, a form obtainable (especially obtained) therefrom during the manufacturing process of a corresponding pharmaceutical preparation"), and may cause an inferior chemical stability of the drug product (DP). Nevertheless, also in these cases the use of a crystal form according to the invention as starting material for the manufacture of the corresponding pharmaceutical formulation is useful, as *inter alia*, the starting material then has more purity due to the crystallization, can be stored longer, can be dried better, can be filtered better after precipitation, has a better morphology for dosing and handling, and so on.

Anyway, wet granulation of a crystal form according to the invention using a mixture of organic solvents or an organic binder solution has been found to be a very advantageous way of manufacturing suitable aliskiren hemifumarate solid oral dosage forms, especially tablets, showing e.g. the following advantages:

- Said wet granulation reduces the bulk volume of a aliskiren hemifumarate 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 are 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 CROSPVIDONE (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 a crystal form according to the invention and additives and granulating said components with a granulation liquid;
- 2) drying a resulting granulate;
- 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.

Due to the high hygroscopicity and water sensitivity of crystal forms of the invention 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.

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

The film-coat preferably consists of 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 solid oral dosage forms of the present invention are useful for lowering the blood pressure, either systolic or diastolic or both, and/or in addition for the treatment of any one or more of the other diseases/disorders mentioned herein.

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), and/or any one or more of the other diseases/disorders mentioned herein.

In the present application the terms "(pharmaceutical) composition" and "(pharmaceutical) formulation" have the same meaning.

The invention relates especially to the embodiments given in the claims, especially in the dependent claims. The claims are therefore incorporated herein by reference.

The invention in particular relates to the crystal forms and pharmaceutical formulations given in the Examples, especially to Modification A and pharmaceutical formulations comprising it as given in the Examples.

The invention is illustrated in particular by the examples and also relates to the new crystal forms named in the examples and to their usage and to methods for the preparation thereof.

The following examples serve to illustrate the invention without limiting the invention in any way. "SPP 100" is aliskiren, the hemifumarate thereof is also occasionally referred to as drug substance (DS). Ethanol ALI is technical grade ethanol.

DSC = Differential Scanning Calorimetry

TG = TGA = Thermogravimetry (Analysis)

XRPD = X-Ray Powder Diffraction

Table 1: Table of methods and conditions used (if not mentioned otherwise)

TG-method	
Instrument	TGA851e Mättler Toledo STAR System
Nitrogen flow	50 ml/min
DSC-method	
Instrument	Perkin Elmer, Pyris
Nitrogen flow	20ml/min
XRPD-method	
Instrument	X1 or XDS2000; Scintag INC
Irradiation	CuK α (45 kV, 40 mA)

Divergence slice	3 mm and 2 mm
Measuring slice	0.3 mm and 0.2 mm
Chopper	0.02 degree
Scan mode	Reflection
Scan type	Continuous scan
Scan rate	0.5 /min (2Theta value)
Scan range	2° - 40° (2Theta value)
Instrument	
Instrument	STOE Powder Diffraction System
Irradiation	CuK α (50 kV, 30 mA)
Detector	Linear PSD
Scan mode	Transmission
Scan type	Step scan
Scan range	2° - 40° (2Theta value)
IR-method	
Instrument	FT-IR Bruker IFS-55
Detector	TGS
Mode	Transmission
Scan range	4000 cm ⁻¹ -- 400 cm ⁻¹
Technique	Nujol between two KBr plates and KBr disc
RAMAN	
Instrument	Bruker IFS-100S
Microcalorimetry	
Instrument	Thermal Activity Monitor, Thermometrics, Järvalla, Sweden
Microscopy	
Instrument	Jeol JSM 6300

Example 1: Crystal Modification A (also called Form A)

40g of SPP100 base is dissolved in 51 g of ethanol ALI. A solution of fumaric acid in ethanol ALI (2g/46g) at 35°C, is dropped at room temperature to the base in 20 min. The solution is heated and a part of ethanol is distilled until the ratio SPP/EtOH 1/0.9 is reached. Then 30 g of acetonitrile is added at 50°C with 1.7 g of ethanol to adjust the ratio EtOH/CH₃CN to 40/60. Additional 98g of acetonitrile is added at T>37°C to reach the ratio CH₃CN/EtOH 87/13. The solution is seeded at 37°C with 0.5 ml of SPP100 modification A in suspension (obtained e.g. from equilibration experiments as in Example 10 f) (iv)) and is cooled down from 37°C to 17°C in 200 min. The suspension is stirred 20 min and then heated up from 17°C to 37°C in 40 min. and stirred for 10 min. The suspension is cooled down from 37°C to 17°C for 200

min., stirred for 20 min and heated up from 17 to 37°C in 40min. After 10 minutes under stirring the suspension is cooled down to 22°C in 200 min and stirred for 20 min. The suspension is distilled off and 115 g of CH₃CN is added at 20°C. The suspension is cooled down at 3°C in 180 min and filtrated. The solid is washed with a portion of the mother liquor to obtain Crystal Modification A of aliskiren hemifumarate.

Characterisation:

The form is a dried product of solvated form S_A obtained in acetonitrile/ethanol mixtures (Example 2).

a) Differential Scanning Calorimetry (DSC) Studies:

Influence of heating rate

Table 2:

Modification A Instrument: Mettler Toledo DSC822e (Nr. 17-1), heating rate: 10 K/min

		Melting (°C)	Enthalpy (J/g)
Mean value:	X = 6	96.6	29

According to the heating rate applied, the presence of an additional thermal event can be observed at about 60°C corresponding to the glass transition. The presence of amorphous part in modification A is also observed by X Ray powder diffraction (XRPD) (calculated to be approximately 50%).

b) X Ray powder diffraction (XRPD)

A batch of Modification A shows an X-Ray pattern with the following peaks (under the conditions given in the description to Fig. 1): Peaks (°2Theta): 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 and 17.9, e.g. in more detail 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1. For example, a batch shows the X-Ray diffraction pattern given in Fig. 1.

c) X-ray powder diffraction study of modification A at various Relative Humidities (RH)

The aim is to evaluate the influence of the storage condition on the crystalline form of SPP100 hemifumarate. For this purpose, two different experiments have been performed. The first one consists to submit SPP100 hemifumarate modification A to a nitrogen flow and to record at various time the corresponding XRPD pattern. During the second experiment the

influence of relative humidity on the crystalline modification A is determined by XRPD measurement. The corresponding results have been summarized in the following tables.

(i) Table 3 Storage under nitrogen flow

Time (hour)	0.00	2.25	4.53	7.80	13.10	14.75
XRPD	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A
Change	none	none	none	none	none	none

Comment: No change of the modification is observed during storage under nitrogen flow.

(ii) Table 4: Influence of relative humidity
Modification A

Time (h)	0	2.55	5.01	7.4	9.8	24.23	26.86	32.51	47.6	143.9
RH (%)	0%*	10%	25%	35%	45%	45%	60%	70%	70%	70%
XRPD	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A

Comment: No significant variation is observed.

Example 2: Solvate S_A (also called Crystal Form E):

The solvated form of modification A before drying is obtained as described in Example 1 but the suspension (CH₃CN/EtOH 87/13 w/w) is not filtrated.

X Ray powder diffraction (XRPD)

A batch of Solvate S_A shows an X-Ray diffraction pattern with the following peaks (under the conditions given in the description to Fig. 4): Peaks (°2Theta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 and 20.7, e.g. in more detail 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2,

16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6, e.g. a batch shows the XRPD given in Fig. 4.

Example 3: Crystal Modification B (also called Form B)

This crystal form is obtained from 150g of SPP100 hemifumarate dissolved in 281g of Ethanol ALI at 55°C. To this solution, 1125g of CH₃CN is dropped, and the solution is left at 30 minutes at 37°C. The solution is cooled down at 35°C, after 1 hour, the solution becomes slightly cloudy. The solution (ratio CH₃CN/ethanol = 80/20 w/w) is cooled down to 20°C in 200 min, and the suspension is left at room temperature. After crystallization of the substance, the suspension is filtrated and the solid dried for 2 days under 10 mbar at 40°C, and Crystal Modification B of aliskiren hemifumarate is obtained.

Characterisation:

The form Modification B is a dried product of solvated form S_B obtained in acetonitrile/ethanol mixtures (Example 2).

a) DSC Studies:

Table 5: Modification B Instrument: Mettler Toledo DSC822e (Nr. 17-1), heating rate: 10K/min

		Melting (°C)	Enthalpy (J/g)
Mean value:	X = 6	100.7	56

DSC experiments do not show presence of amorphous part in modification B.

b) X Ray powder diffraction (XRPD)

A batch of Modification B shows an X-Ray diffraction pattern with the following peaks (under the conditions given in the description to Fig. 2): Peaks (°2Theta): 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 and 17.4, e.g. in more detail 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4; e.g. a batch shows the XRPD given in Fig. 2.

Example 4: Solvate Form S_B:

The solvated form of modification B before drying is obtained as described in Example 3 but the suspension (CH₃CN/EtOH 80/20 W/W) is not filtrated.

50

X Ray powder diffraction (XRPD)

A batch of Solvate S_B shows an X-Ray diffraction (under the conditions given in the description for Fig. 5) with the following Peaks: Peaks (°2Theta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 and 18.3, e.g. in more detail 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; thus, a batch shows an XRPD represented in Fig. 5.

Example 5: Solvate Forms S_C and S_D, Single crystals

Characterisation: Structurally, solvate forms S_C and S_D are characterized by single crystal X-ray diffraction. The single crystals are grown using heptane as antisolvent. The isopropanol and the ethanol solvate of SPP100 hemifumarate can be grown as small needles from isopropanol, or ethanol solution respectively, by precipitation with heptane antisolvent. As there the data quality is better, only the ethanol solvate form obtained from ethanol/heptane (so called S_D, corresponding to Form D mentioned in Example 9) is discussed in detail. But from the data the conclusion can be drawn that the isopropanol solvate (so called S_C) is isostructural to the ethanol solvate (when heptane is used as antisolvent). The solvate S_D stoichiometry consists of one SPP100 molecule, 1/2 fumarate group and 3 solvent molecules.

The structures of S_C and S_D are both very sensible to air and humidity and decompose rapidly. They consist of a distinct channel structure along the crystallographic b-axis which occupies about 25% of the whole crystal structure volume. Within the channels the solvent molecules can be found which exhibit strong disorder. Hydrogen bonds can be found between SPP100 (hydroxyl group and protonated amine group of SPP100) and the fumarate group and between SPP100 molecules (protonated amine group and oxygen). Another H-bond exists between ethanol and SPP100 (oxygen and amine group). Dominating propagation vector of the H-bonds is the crystallographic b-axis. Although some H-bonds can be found the main packing force (for a 3-dim crystal) of the structure seems to be Van der Waals interactions which accounts for the instability of the structure.

Table 6 Crystal data of SPP100 hemifumarate solvate form with ethanol S_D

	Ethanol (antisolvent heptane)
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2
a, Å	20.114(9)
b, Å	12.497(5)

	Ethanol (antisolvent heptane)
c, Å	17.596(8)
V, Å ³	4423(3)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.169
Z	4
radiation, Å	1.5406
Θ range, °	2.51-54.23
no. variables refined	495
no. restraints	75
no. reflect. refined	5359
GOF	1.052
Final R _i [$I > 2\sigma(I)$]	0.0783
Final wR _i [$I > 2\sigma(I)$]	0.1992

GOF = Goodness of Fit.

Example 6: Amorphous Material:

Amorphous SPP 100 hemifumarate is obtained by spray drying a solution of 100 g of SPP100 in 400 g of ethanol ALI. About 80 g of amorphous SPP100 hemifumarate is obtained after spray drying. The solid is dried under 20 mbar at 30°C and stored under nitrogen atmosphere.

Characterisation:

a) DSC Studies

Instrument: Perkin Elmer pan:219-041, temperature range: 10°C to 140°C.

The glass transition of amorphous SPP100 hemifumarate is observed at about 60°C. The ΔH melting change can be found as approx. $\Delta c_p = 0.5 \text{ J/g}^\circ\text{C}$.

b) X Ray powder diffraction (XRPD)

A batch of amorphous aliskiren hemifumarate shows the X-Ray diffraction pattern given in Fig. 3. No significant peaks can be observed.

Example 7: Further Physico-Chemical Characterisation of Crystal Modifications A, Crystal Modification B and Amorphous Material:

Results obtained with Crystal Modifications (= Forms) A and B /dry) are characterized in a summarized form in the following tables and descriptions:

A) General Analytical Data

Proton and ^{13}C NMR data as well as IR and Elemental Analysis data confirm the structure of aliskiren hemifumarate (details not shown).

B) Dynamic Vapor Sorption Isotherm of modification A, modification B and amorphous material:

In the following tables 7 and 8, R.H. stands for Relative Humidity, Sorpt. for Sorption and Desorpt. for Desorption.

Table 7:

R.H. (%)	Modification A	
	Sorpt.	Desorpt
	wt%	wt%
	1 st	2 nd
0	0.00	-0.03
10	0.84	1.37
20	1.50	2.05
30	2.09	2.60
40	2.72	3.16
50	2.54	3.85
60	4.72	4.72
70	/	/
80	/	/
92	/	/

Table 8:

R.H. (%)	Modification A		Modification B	
	Sorpt.	Desorpt	Sorpt.	Desorpt
	wt%	wt%	wt%	wt%



	1 st	2 nd	1 st	2 nd
0	0.00	-0.52	0.00	0.04
10	0.53	0.43	0.94	2.33
20	0.76	0.77	1.69	3.17
30	1.01	1.09	2.53	3.76
40	1.30	1.44	3.68	4.47
50	1.77	1.97	5.52	5.65
60	2.66	2.66	7.68	7.68
70	/	/	/	/
80	/	/	/	/
92	/	/	/	/

Comment: SPP100 hemifumarate Modification A, Modification B and amorphous form show a strong hygroscopic behavior. The water uptake is reversible for maximum relative humidity of 60%. Above this value, SPP100 hemifumarate Modification A, Modification B and amorphous form show a significant increase of the relative humidity until the substance becomes a solution.

The continuous increase/decrease of the water sorption/desorption suggests a cooperative hydration/dehydration without destruction of the crystal structure. This behavior could be due to the presence either of channels or of layers in the crystal structure. The ability of the material to accept water molecules can have a significant effect on its crystallinity as the crystal structure is always submitted to physical stress.

Up to a certain relative humidity (60% R.H. at 25°C) the hygroscopicity of SPP100 hemifumarate modification A, modification B and amorphous is reversible. Above 60% R.H., the compound becomes deliquescent. This phenomenon is connected with the high solubility of the material in the water.

Modification B is out of these 3 modifications the least hygroscopic form. The lower affinity with water can be explained by a different crystal structure. For a relative humidity higher than 60% R.H. at 25°C, the same behavior as modification A and amorphous is observed which is due to a dissolution of the material in water.

C) Heat of dissolution

About 100mg of material is placed in a sealed glass ampoule. After equilibration at 25°C, the ampoule is broken in 100 ml of water. The heat produced during the dissolution is measured and the mean of three determinations is given in Table 9:

Table 9:

	Modification A	Modification B	Amorphous	Amorphous
	(KJ/mol)	(KJ/mol)	(KJ/mol)	(KJ/mol)
Mean	-31.6	-24.6	-35.1	-38.1

Comment: There is no significant variation between amorphous and modification A.

D) Comparison of analytical methods and limits of detection:(i) Modification B in Modification A

XRPD: SPP100 hemifumarate identity by XRPD: Modification B can be detected in mixtures with SPP100 hemifumarate Modification A with a Limit of Detection (LOD) of better than 4%.

FT-IR:

Modification B can be distinguished from modification A in FT-IR technique using the bands in the area 1465 cm^{-1} . However, there is a strong similarity between FT-IR spectra of modification A and modification B.

FT-RAMAN:

Modification B can be distinguished from modification A by FT-Raman. However, modification B does not present a typical band in comparison to the FT-RAMAN spectrum of modification A.

(ii) Amorphous part in Modification A

XRPD: SPP100 hemifumarete amorphous content by XRPD: Quantification of amorphous content SPP100 hemifumarate is possible by X-ray powder diffraction (XRPD). FT-IR and FT-RAMAN spectroscopy: FT-IR and the FT-RAMAN spectra do not present significant

difference between amorphous SPP100 hemifumarate material and SPP100 hemifumarate modification A, to develop a quantitative method.

Dynamic Vapor Sorption (DVS) : A linear relationship between the amorphous content present in the sample and the water uptake can be observed from several mixture performed using modification A and amorphous material.

Example 8: Crystal Form C:

This crystal form is obtained by equilibration from solvents mixture of ethanol/acetone, and corresponds to a mixture between Modification A and a degradation product obtained by chemical reaction with acetone (Schiff Base Formation). It is therefore is not considered further here. With other ketones (e.g. methyl ethyl ketone, 5-nonanone, cyclohexanone), also chemical reaction products (presumably also Schiff bases) are found.

Example 9: Crystal Form D:

Form D is obtained by crystallization in tetrahydrofurane (equilibration and drying), it corresponds to the group so called solvates Type III in Example 11 a) (i).

Example 10: Further Characterisation of Solvate Forms S_A and S_B, Modifications A and B and other forms by desolvation / drying study of solvate forms S_A and S_B: Equilibrium experiments

Between 200mg to 700mg of drug substance are equilibrated with 0.5 to 1 ml of solvent for at least 24 h in a water bath at the determined temperature $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$. After equilibration, the solutions are filtered. The solid part is investigated by XRPD (X-ray Powder Diffraction).

Table 10: Equilibrations at 25 degree Celsius of Modification A

Solvents	XRPD
Acetone	+ chemical reaction
Acetonitrile	-
Cyclohexane	-
Dichloro- methane	//

(ii) Type IV: This solvate is obtained from amorphous material stored under acetonitrile atmosphere at room temperature. The beginning of the XRPD pattern of this crystalline form is similar to the one observed for Modification A. A batch of Type IV shows an X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 7) with the following peaks: Peaks ($^{\circ}2\theta$): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 and 16.0, e.g. in more detail 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; e.g. an XRPD as given in Fig. 7.

(iii) Type VI: This solvate is obtained from Modification A kept under ethanol (absolute or ALI) atmosphere, or under methanol atmosphere. This modification shows a good crystallinity with the presence of sharp peaks at low 2θ . A batch of Type VI shows an X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 8) with the following peaks: Peaks ($^{\circ}2\theta$): Peaks ($^{\circ}2\theta$): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 and 19.2, e.g. in more detail 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; e.g. an XRPD as given in Fig. 8.

b) Solvate Forms similar to Modification B:

(i) Type I: This solvate is obtained by crystallization from amorphous material under solvent vapor of ethyl acetate or methyl acetate at room temperature. The XRPD pattern presents a very low crystallinity and shows some similarity with Modification B. A batch of Type I shows an X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 8) with the following peaks: Peaks ($^{\circ}2\theta$): 6.5, 8.0, 14.6 and 15.5; e.g. an XRPD as given in Fig. 9.

(ii) Type II: This solvate is obtained from Modification A and amorphous material equilibrated at 25°C in TBME (tert-butyl-methyl ether) atmosphere. The XRPD pattern presents a low crystallinity. The beginning of the spectrum presents some similarity with Modification B. A batch of Type II shows an X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the description for Fig. 10) with the following peaks: Peaks ($^{\circ}2\theta$): 4.4, 6.7, 15.4 and 16.6, e.g. in more detail 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; e.g. an XRPD as given in Fig. 10.

(iii) Type V: This form is obtained from Modification A equilibrated in pentanol atmosphere at 25°C and from amorphous material kept under room temperature under n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol and ethanol atmosphere. This type is very close to Modification B (only some shift of the peak positions and sometimes presence of additional peak). Medium crystallinity. A batch of Type V shows an X-Ray diffraction pattern (under the conditions given in the des-

- 48 -

cription for Fig. 11) with the following peaks: Peaks ($^{\circ}2\theta$): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 and 20.1, e.g. in more detail 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; e.g. an XRPD as given in Fig. 11.

For example, about 100 mg of amorphous material are placed under organic solvent vapor for at least one week at room temperature. The solid material is investigated by XRPD (X-ray powder diffraction), and the following results are obtained:

Table 11: Results from keeping amorphous material under solvent vapor:

Solvents	Modification obtained by XRPD
Acetonitrile	+ Typ. IV
n-butanol	+ Typ. V
Dimethylformamide	Mainly amorphous
Ethanol	Amorphous + Typ. V
Ethyl acetate	+ amorphous + small amount of Typ. III
1-hexanol	+ Typ V
Methyl acetate	+ Typ I
2-propanol	+ Typ V
TBME	-
Tetrahydrofurane	+ Typ III
Toluene	-

Example 12: Pharmaceutical Preparations

The following formulation examples of pharmaceutical preparations are prepared using an active ingredient starting material with crystal form A (Modification A) of aliskirene hemifumarate in a wet granulation preparation process:

Crystal Form A (though not yet obtained without amorphous material) is preferably used in the preparation of pharmaceutical preparations in a wet granulation process as described above in the general part of the disclosure.

Alternatively, though this crystal form is inclined to form bundles of needle-like crystals, Crystal Form B is also preferably used.

Table 12: Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit.

	Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi- fumarate	165.750	165.750	165.750	165.750
Microcrystalline cellulose	220.650	84.750	72.250	107.250
Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	12.000	12.000
Crospovidone	84.000	45.000	44.000	48.200
Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
Magnesium stearate	4.800	3.000	4.500	5.000
Total weight	480.000	300.000	300.000	340.000

Table 13: Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight.

	Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component				
Aliskiren hemi- fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	31.545
Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	4	3.53
Crospovidone	17.5	15	14.67	14.175
Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
Magnesium stearate	1	1	1.5	1.47

Total %	100.00	100.00	100.00	100.00
----------------	---------------	---------------	---------------	---------------

Table 14: Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in mg/unit (divided into inner/outer phase).

		Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component					
Inner Phase	Aliskiren hemi- fumarate	165.75	165.75	165.75	165.75
	Microcrystalline cellulose	220.65	84.75	72.25	90.25
	Polyvinylpyrrolidon K 30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidone	36.00	-	-	14.20
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Magnesium stearate	2.40	-	-	-
Outer phase	Crospovidone	48.00	45.00	44.00	34.00
	Microcrystalline cellulose	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
	Magnesium stearate	2.40	3.00	4.50	5.00
	Total weight	480.00	300.00	300.00	340.00

Table 15: Composition of aliskiren 150 mg (free base) uncoated tablets in % by weight (divided into inner/outer phase).

		Roller compac- ted tablet	Dosage form 1	Dosage form 2	Dosage form 3
Component					
Inner Phase	Aliskiren hemi- fumarate	34.53	55.25	55.25	48.75
	Microcrystalline cellulose	45.97	28.25	24.08	26.545
	Polyvinylpyrrolidon	-	-	4	3.530

K 30					
	Crospovidone	7.5	-	-	4.175
	Aerosil 200	-	-	-	-
	Magnesium stearate	0.5	-	-	-
Outer phase	Crospovidone	10	15	14.67	10
	Microcrystalline cellulose	-	-	-	5
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Magnesium stearate	0.5	1	1.5	1.47
	Total %	100.00	100.00	100.00	100.00

Example 13: Composition (obtained by wet granulation)

Table 16: Composition of aliskiren (in one of the modifications or forms mentioned above, especially Modification A) (dosage form 3), film-coated tablets in mg/unit.

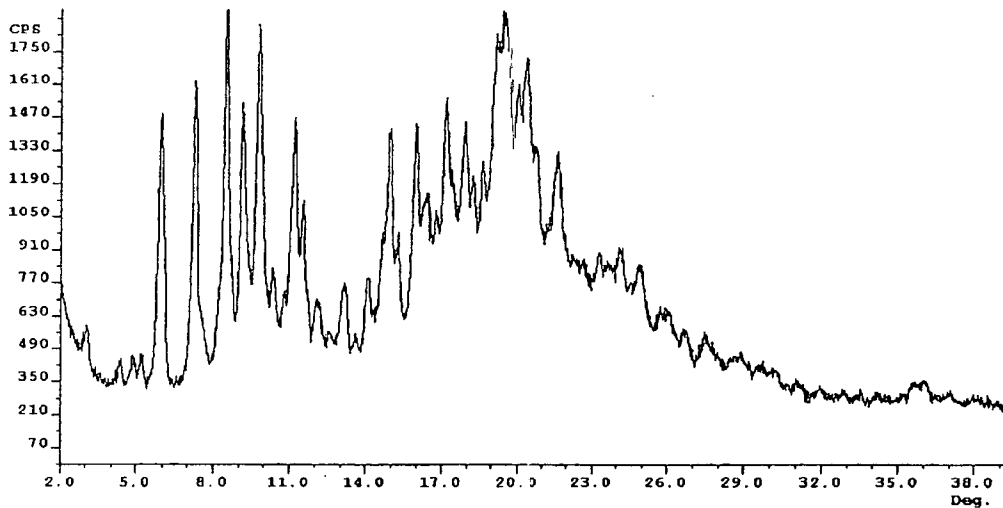
Dosage form 3 / Strength	75 mg (free base)	150 mg (free base)	300 mg (free base)
Component			
Aliskiren hemi-fumarate	82.875	165.750	331.500
Microcrystalline cellulose	53.625	107.250	214.500
Polyvinylpyrrolidon K 30	6.000	12.000	24.000
Crospovidone	24.100	48.200	96.400
Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
Magnesium stearate	2.500	5.000	10.000
Total tablet weight	170.000	340.000	680.000
Opadry premix white	9.946	16.711	23.9616

- 52 -

Opadry premix red	0.024	0.238	1.8382
Opadry premix black	0.030	0.051	0.2002
Total film-coated tablet weight	180.000	357.000	706.000

What is claimed is:

1. A crystal form of aliskiren hemifumarate, the term "crystal form" including a solvate form.
2. A crystal form according to claim 1, which has a melting temperature in the range from 80 to 110 °C.
3. A crystal form according to claim 1, which has a melting temperature in the range from 90 °C to 105 °C.
4. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 named Modification A, characterized by an X-Ray powder diffraction pattern showing the following main peaks given at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 and 17.9.
5. A crystal form according to any one of claims 1 to 4 named Modification A, characterized by the following X-Ray powder diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1.
6. A crystal form according to claim 5 having an X-Ray powder diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



7. A crystal form according to any one of claims 4 to 6, having a melting point in the range from 90 to 100 °C, especially 96 to 98 °C, preferably at a heating rate of 10 K/min.

8. A crystal form according to any one of claims 4 to 7, having a purity of 20 % by weight preferably 30 % or more, especially 40 % or more, related to the total amount of aliskiren hemifumarate.

9. A crystal form according to any one of claims 4 to 7, having a purity of 50 % or more by weight, related to the total of aliskiren hemifumarate.

10. A crystal form according to any one of claims 4 to 9, which in addition has one or more, preferably one or two of the following properties:

obtainable from a solution with a ratio of acetonitrile : ethanol in the range from 80 : 20 to 99 : 1, more preferably 85 : 15 to 90 : 10, especially 87 : 13, at a temperature in the range from 15 to 40 °C, then - preferably after addition of seeding crystals of Modification A, e.g. at 37 °C - cooling down from 37 °C to 17 °C and re-warming to 37 °C and repeating the cooling and warming, and then cooling down to 22 °C; distilling off the solvent; adding acetonitrile, e.g. in a weight ratio aliskiren hemifumarate to acetonitrile of about 8 : 23, keeping at about 20 °C, cooling to about 0 to 5 °C, e.g. 3 °C, filtration and washing (preferably with the mother liquor); followed by drying; and/or

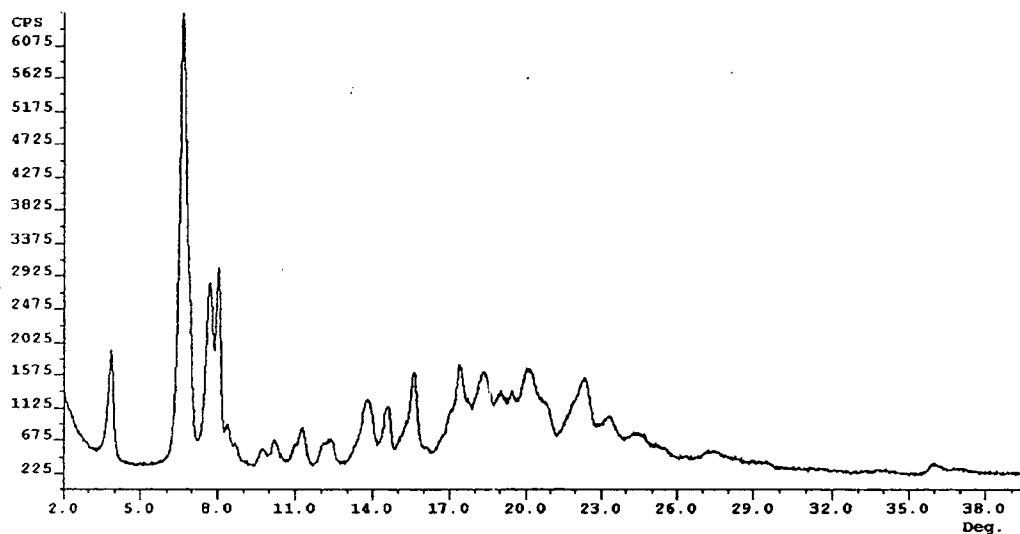
a melting enthalpy in the range from 29 ± 7 (standard deviation) J/g at a heating rate of 10 K/min.

11. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 named Modification B, characterized by an X-Ray powder diffraction pattern showing the following main peaks given at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 and 17.4.

12. A crystal form according to any one of claims 1 to 3 or 11 named Modification B, characterized by the following X-Ray powder diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4.

13. A crystal form according to claim 12 having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

- 55 -



14. A crystal form according to any one of claims 11 to 13, having a melting point in the range from 95 to 105 °C, especially 99 to 102 °C, preferably at a heating rate of 10 K/min.

15. A crystal form according to any one of claims 11 to 14, having a purity of 20 % by weight preferably 30 % or more, especially 40 % or more.

16. A crystal form according to any one of claims 11 to 15, having a purity of 50 % or more by weight.

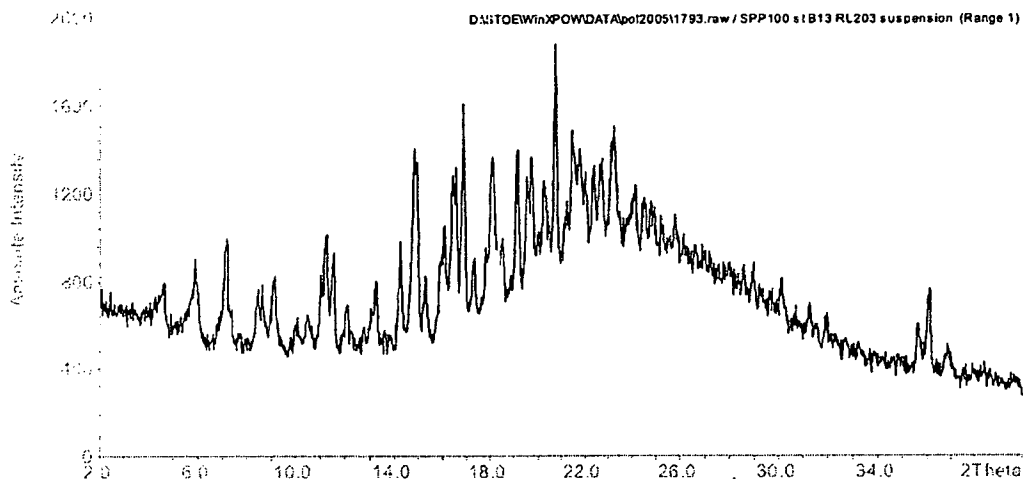
17. A crystal form according to any one of claims 11 to 16, having a purity of 90 % or more, preferably of 95 % or more, by weight, related to total aliskiren hemifumate.

18. A crystal form according to any one of claims 11 to 17, which in addition has one or more, preferably one or two of the following properties:

obtainable from a solution with a ratio by weight (w/w) of acetonitrile : ethanol in the range from 90 : 10 to 75 : 25 (e.g. 80 : 20) at appropriate temperatures in the range from 15 to 40 °C, e.g. cooling down from 37 °C to 35 °C and - especially after a clouding occurs - further down to 20 °C, allowing the aliskiren hemifumarate to crystallize, filtering and drying under vacuum, e.g. under 10 mbar at 40 °C; and/or

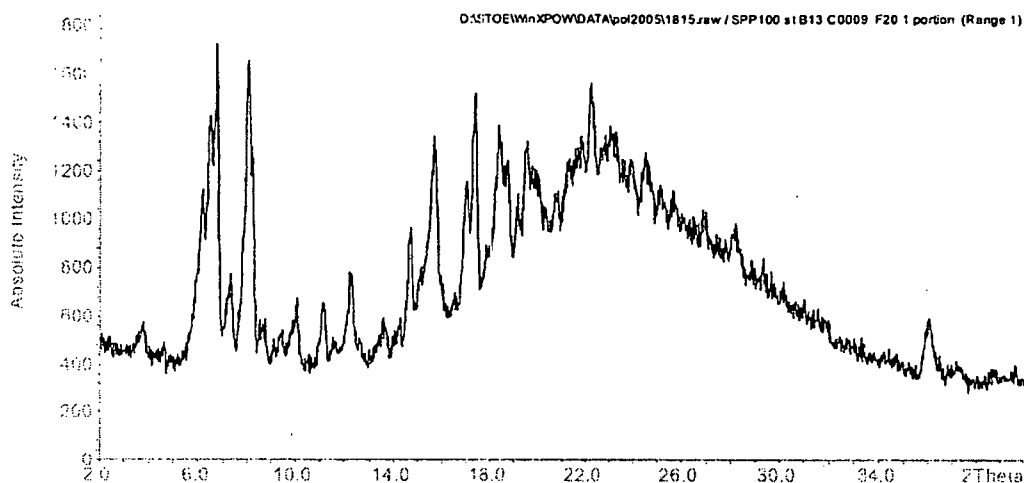
a melting enthalpy in the range from 56 ± 8 (standard deviation) J/g at a heating rate of 10 K/min.

19. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Solvate S_A, characterized by the following X-ray diffraction pattern, given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 and 20.7, more preferably 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



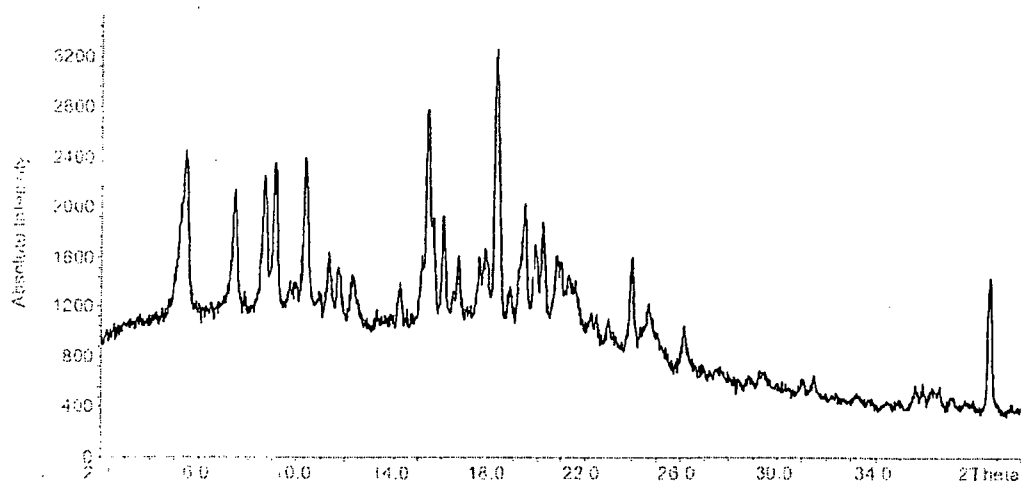
20. A crystal form according to claim 19, obtainable as described in claim 10, but omitting the filtration and drying steps.

21. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Solvate S_B, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta +/- 0.3 degrees: Peaks (°2Theta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 and 18.3, more preferably 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



22. A crystal form according to claim 21, obtainable as described in claim 18, however, omitting the filtration and drying steps.

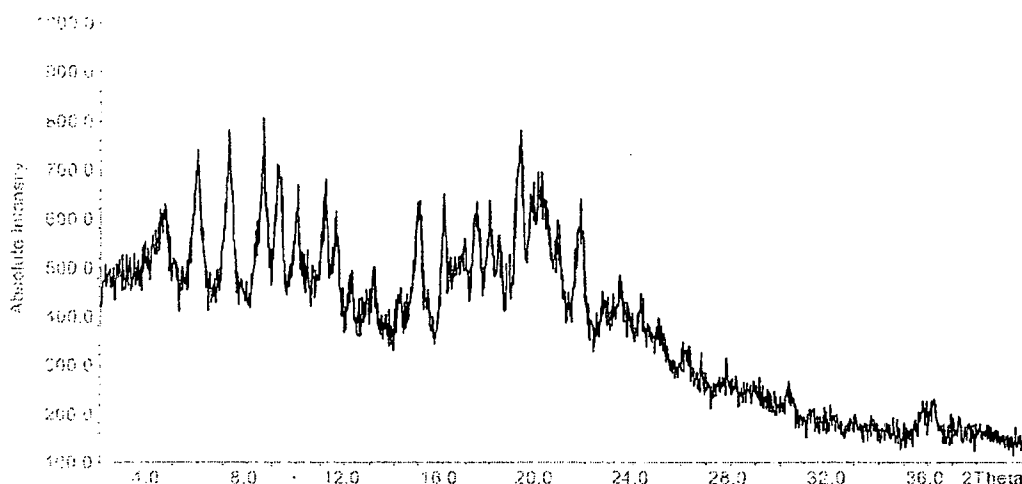
23. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type III, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 and 18.2, more preferably 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2;
especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



64

24. A crystal form according to claim 23, obtainable from Modification A as described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under a dioxane, tetrahydrofurane and/or ethyl acetate atmosphere.

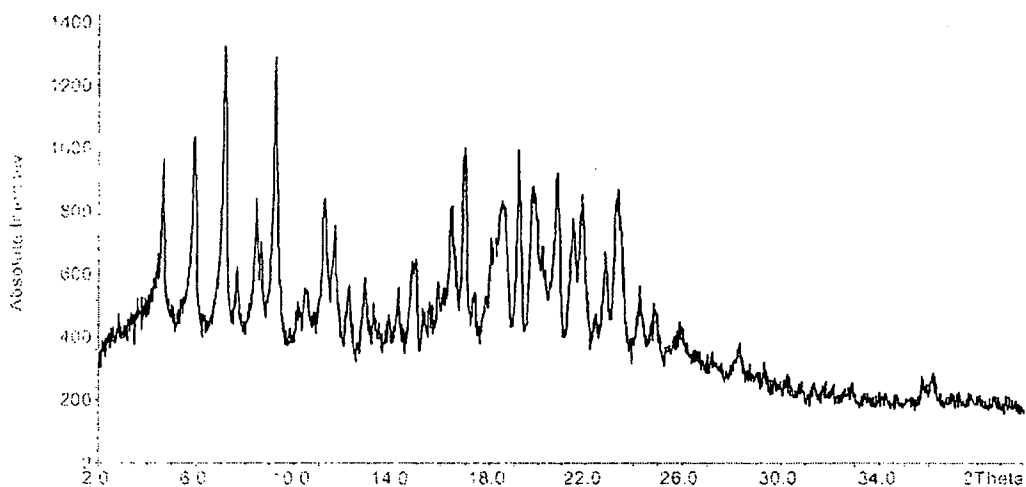
25. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type IV, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 and 16.0, more preferably 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



26. A crystal form according to claim 25 obtainable from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under acetonitrile atmosphere.

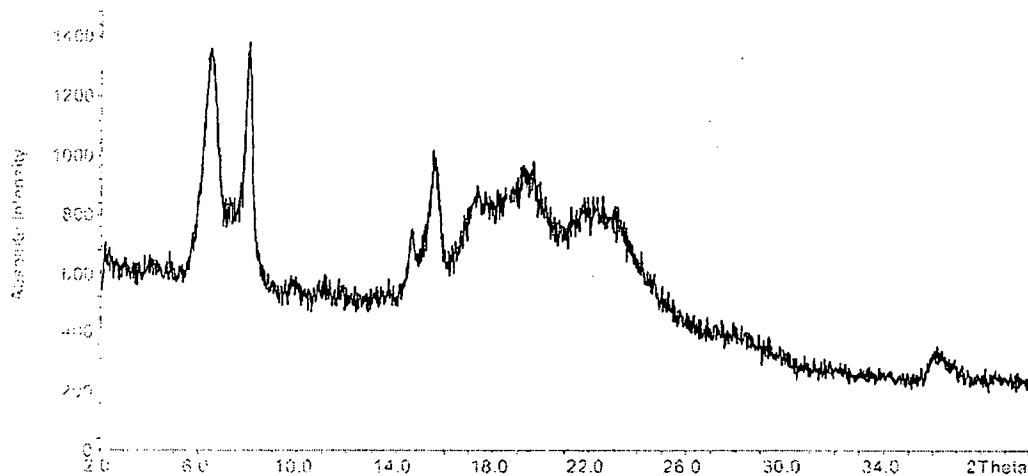
27. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type VI, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 and 19.2, more preferably 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:

61



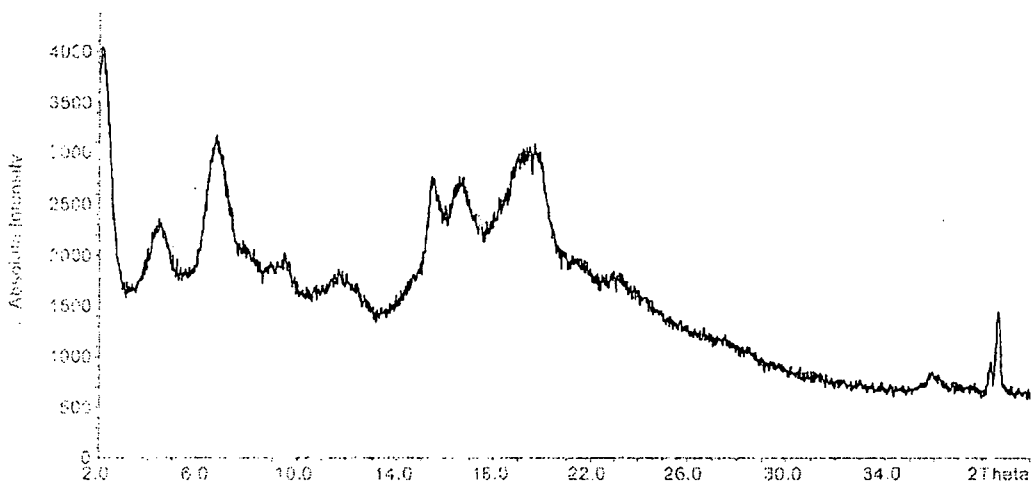
28. A crystal form according to claim 27, obtainable from Modification A as described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under ethanol and/or methanol atmosphere.

29. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type I, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees: Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 6.5, 8.0, 14.6 and 15.5; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



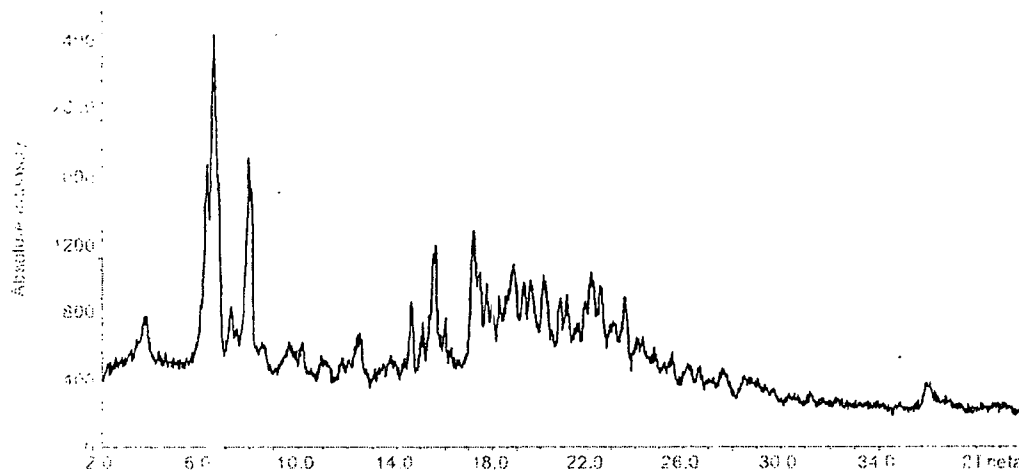
30. A crystal form according to claim 29, obtainable by crystallization from amorphous material by keeping it under an ethylacetate and/or methylacetate atmosphere.

31. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type II, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 4.4, 6.7, 15.4 and 16.6, more preferably 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6; 19.7; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



32. A crystal form according to claim 31, obtainable from Modification A described in any one of claims 4 to 10, and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a tert-butyl methyl ether atmosphere.

33. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Type V, characterized by the following X-ray diffraction pattern given as peaks at degrees 2Theta $\pm$ 0.3 degrees:
Peaks ($^{\circ}$ 2Theta): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 and 20.1, more preferably 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especially having an X-Ray diffraction pattern corresponding to that in the following Figure:



34. A crystal form according to claim 33, obtainable from Modification A described in any one of claims 4 to 10 by keeping it under a pentanol atmosphere and/or from amorphous aliskiren hemifumarate by keeping it under a n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol or ethanol atmosphere.

35. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Form S_C, obtainable from an isopropanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent.

36. A crystal form according to claim 1 which is a solvate named Form S_D, obtainable from an ethanol solution of aliskiren hemifumarate by precipitation using heptane as antisolvent, preferably with the following stoichiometry: one aliskiren molecule, 1/2 fumarate group and 3 solvent molecules; more preferably with single crystals having the following properties:

	Ethanol (antisolvent heptane)
Crystal system	Orthorhombic
Space group	<i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2
a, Å	20.114(9)
b, Å	12.497(5)
c, Å	17.596(8)
V, Å ³	4423(3)
D _{calc} , g cm ⁻³	1.169
Z	4
radiation, Å	1.5406
Θ range, °	2.51-54.23
no. variables refined	495

- 62 -

	Ethanol (antisolvent heptane)
no. restraints	75
no. reflect. refined	5359
GOF	1.052
Final R ₁ [$I > 2\sigma(I)$]	0.0783
Final wR ₁ [$I > 2\sigma(I)$]	0.1992

GOF = Goodness of Fit.

37. A crystal form according to any one of claims 1 to 36 for use in the treatment, the term including therapy and/or prophylaxis, of a human, especially for use in the treatment of a disease in a warm-blooded animal which can be modulated by blocking the AT₁ receptor.

38. The use of a crystal form according to any one of claims 1 to 36 for the manufacture of a pharmaceutical preparation useful in the treatment of a disease in a warm-blooded animal which can be modulated by blocking the AT₁ receptor.

39. A process for the manufacture of a pharmaceutical preparation useful in the treatment of a warm-blooded animal of a disease which can be modulated by blocking the AT₁ receptor, comprising mixing a crystal form according to any one of claims 1 to 36 with at least one pharmaceutically acceptable carrier material.

40. A pharmaceutical preparation, comprising a crystal form according to any one of claims 1 to 36 and a pharmaceutically acceptable carrier material.

41. The pharmaceutical preparation according to claim 40 for use in the treatment of a disease which can be modulated by blocking the AT₁ receptor in a human.

42. A method of treatment of a disease which can be modulated by blocking the AT₁ receptor of a warm-blooded animal in need of such treatment, especially a human in need of such treatment, comprising administering a crystal form according to any one of claims 1 to 36 in an amount effective for the prophylaxis and/or treatment of said disease.

23

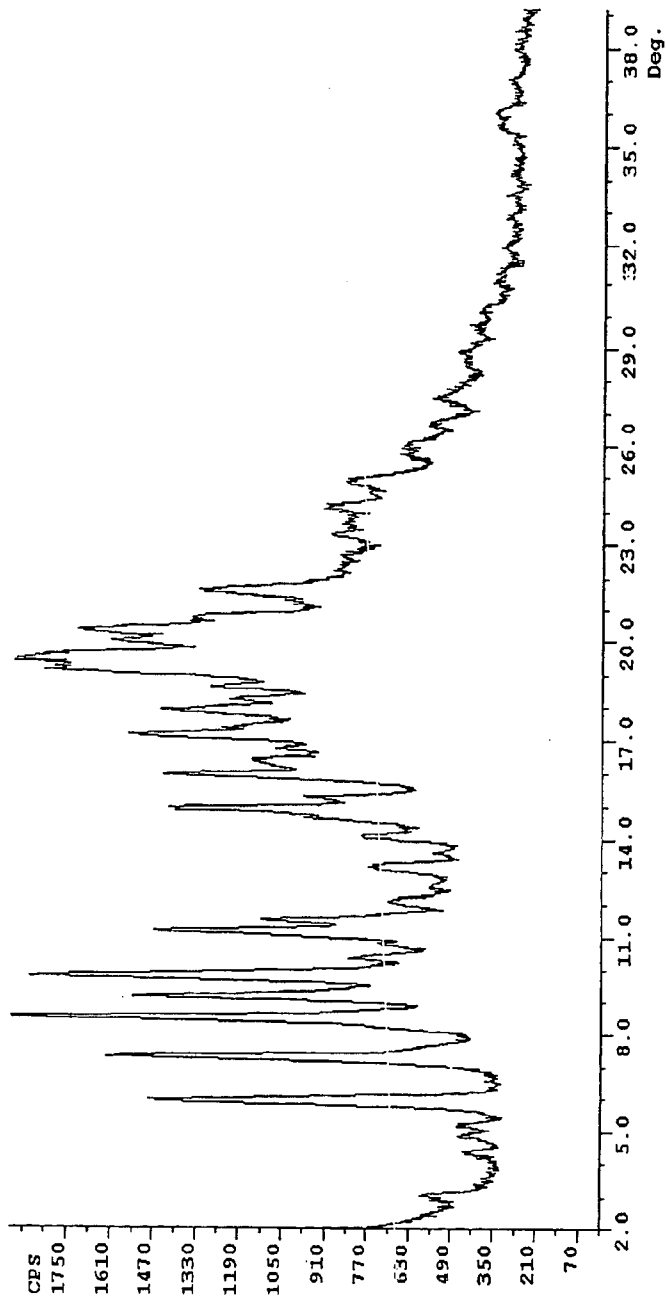


Fig. 1

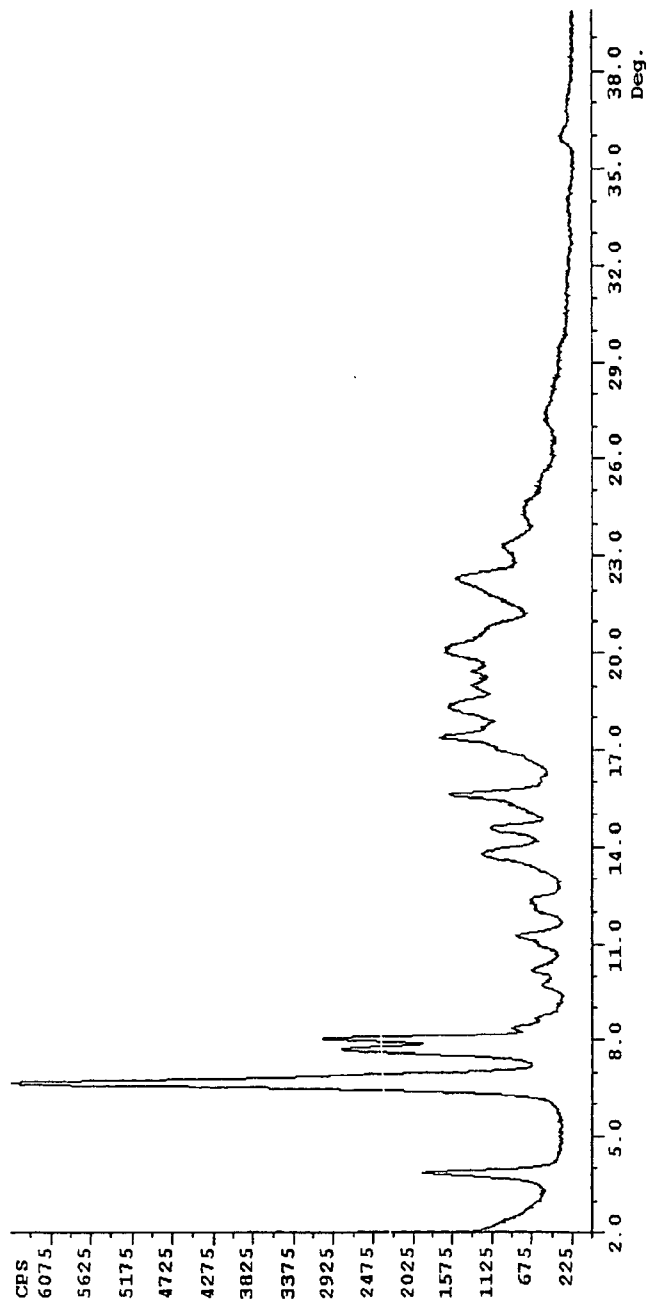


Fig. 2

Handwritten signature

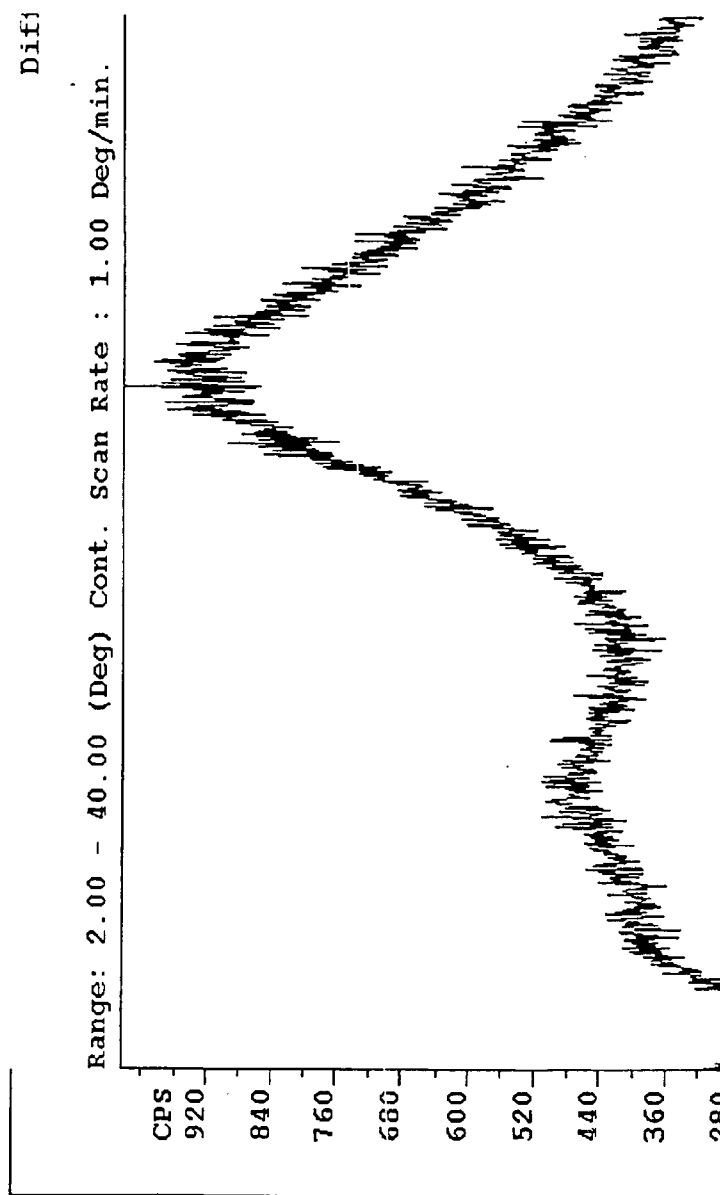


Fig. 3

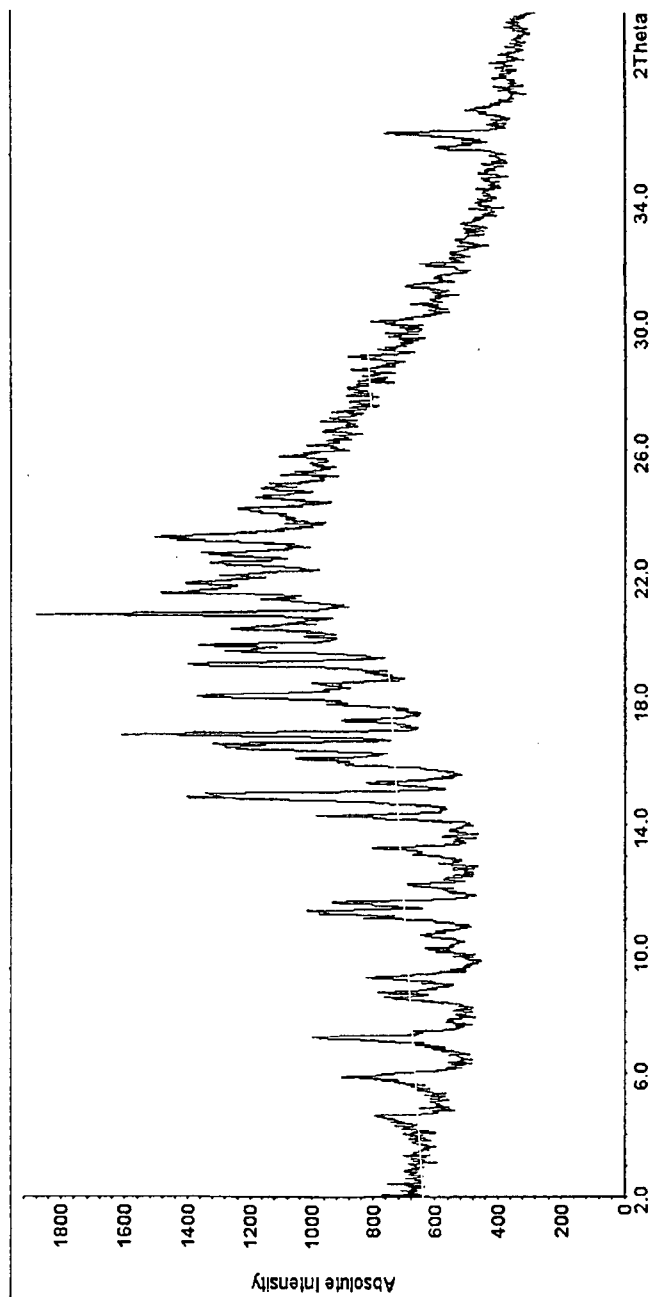


Fig. 4

[Handwritten signature]

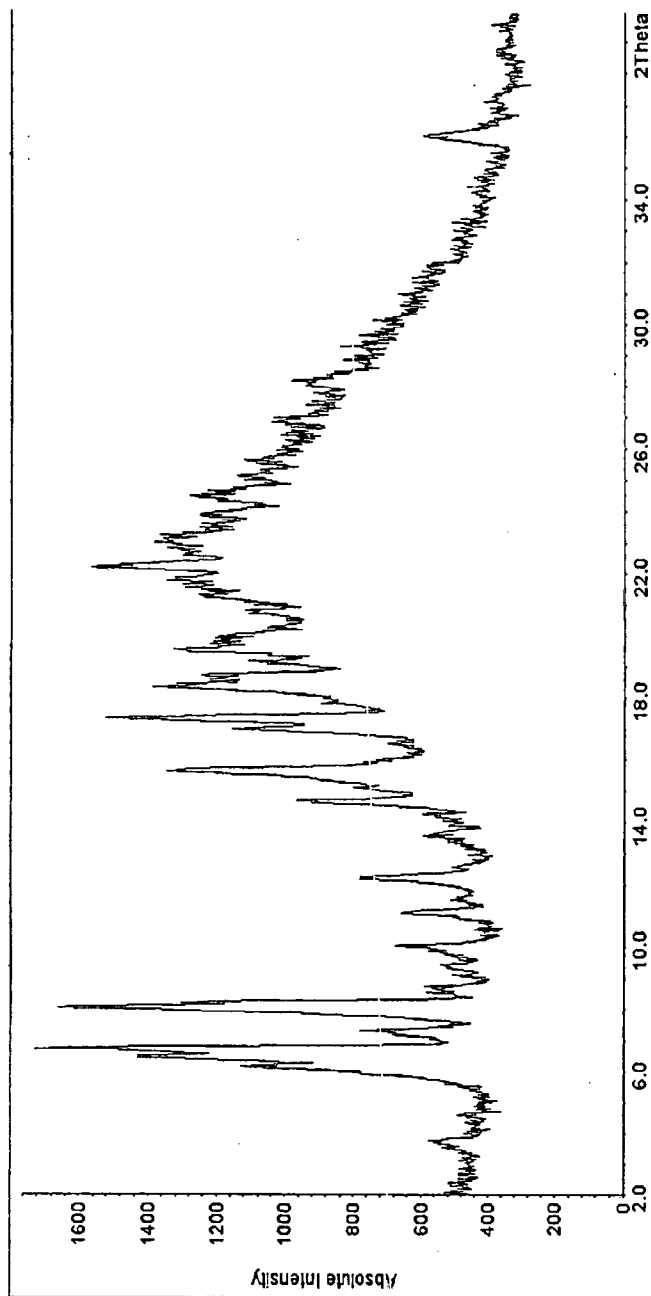


Fig. 5

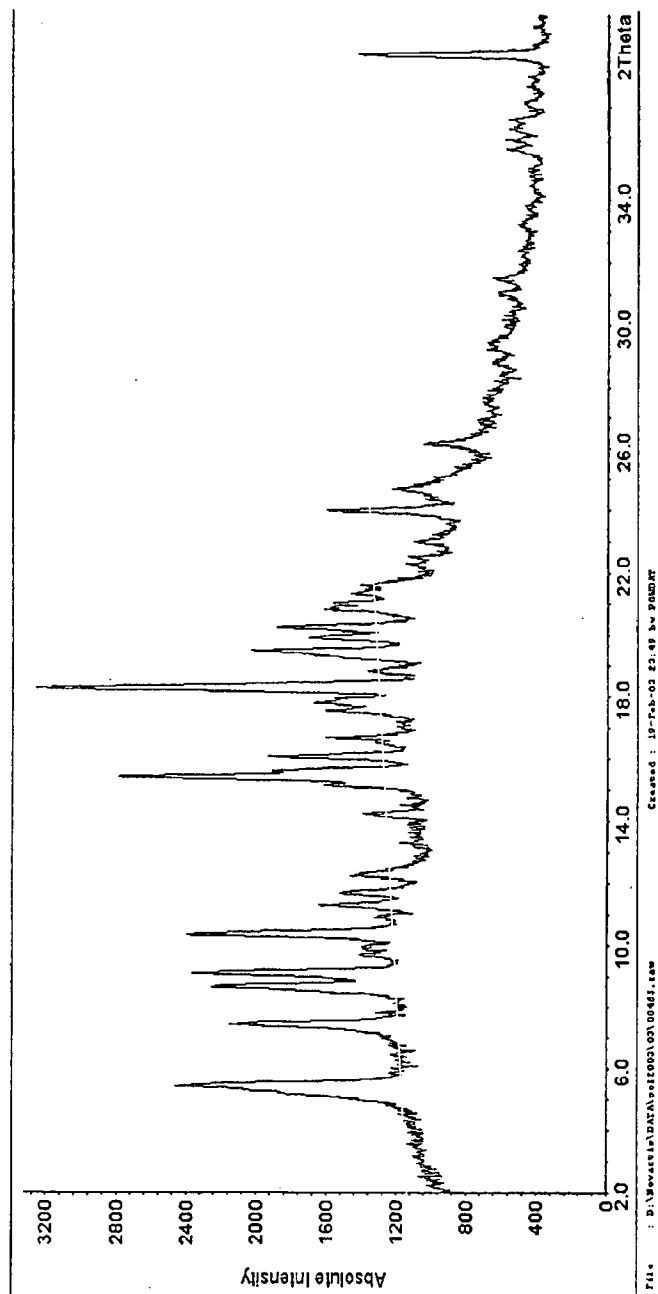


Fig. 6

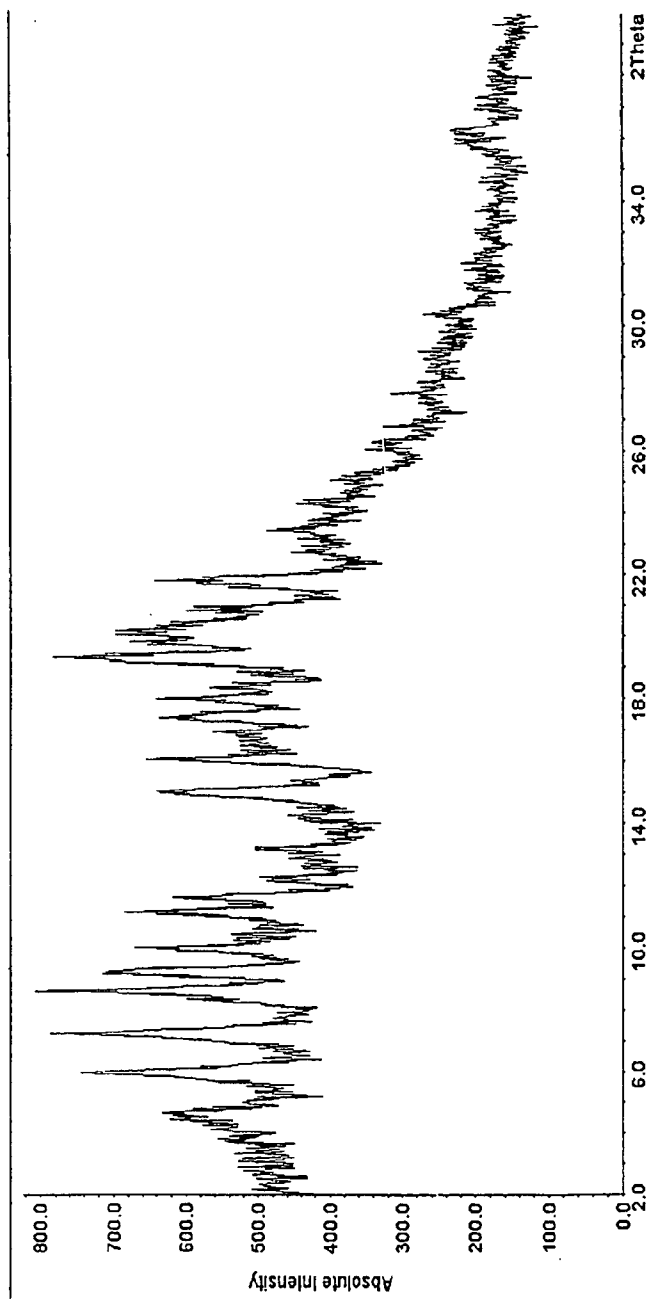


Fig. 7

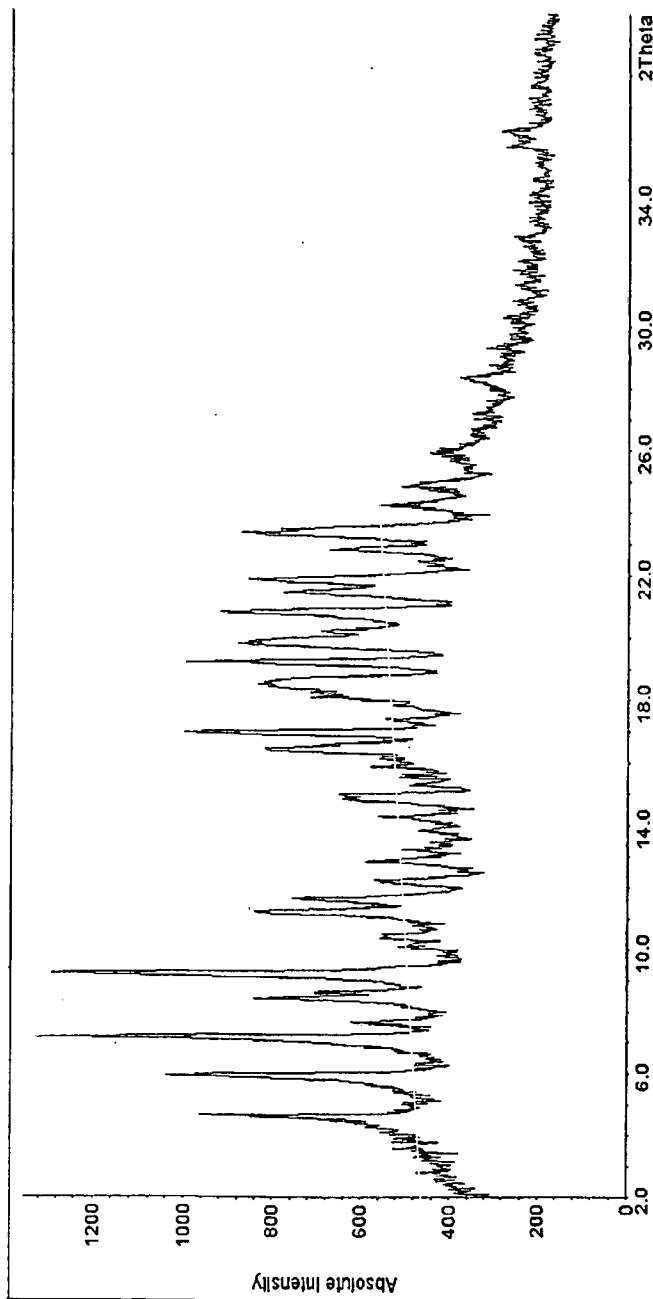


Fig. 8

g

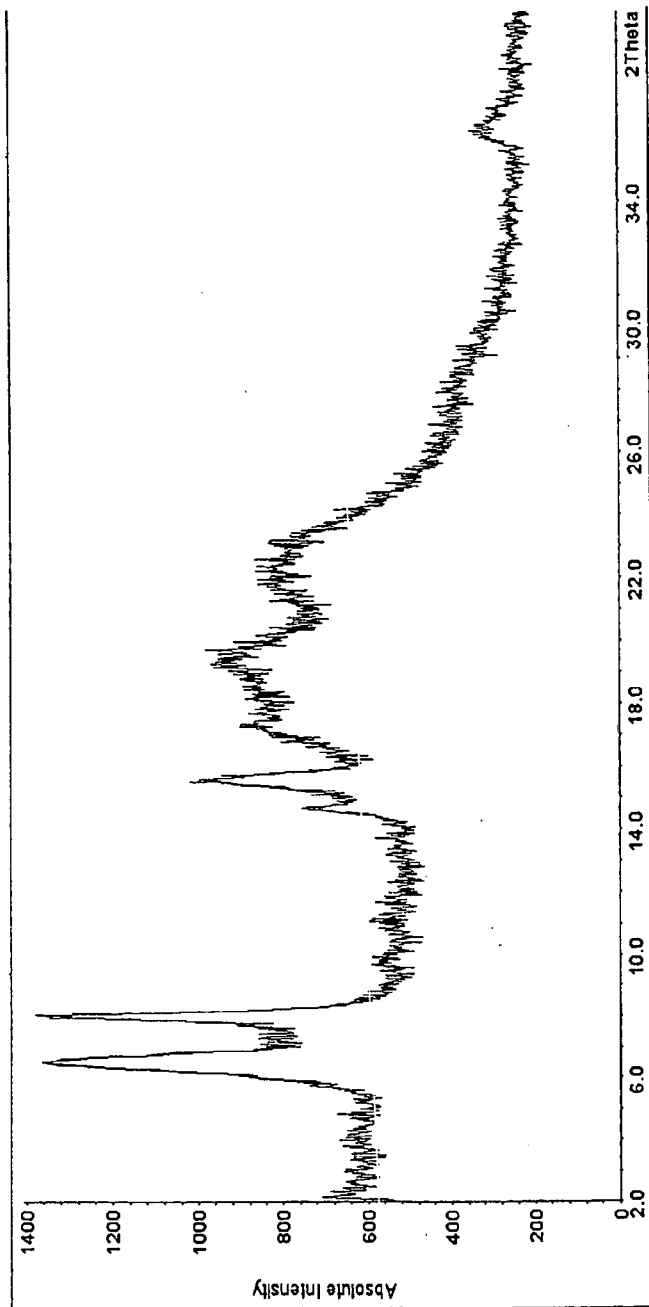


Fig. 9

82

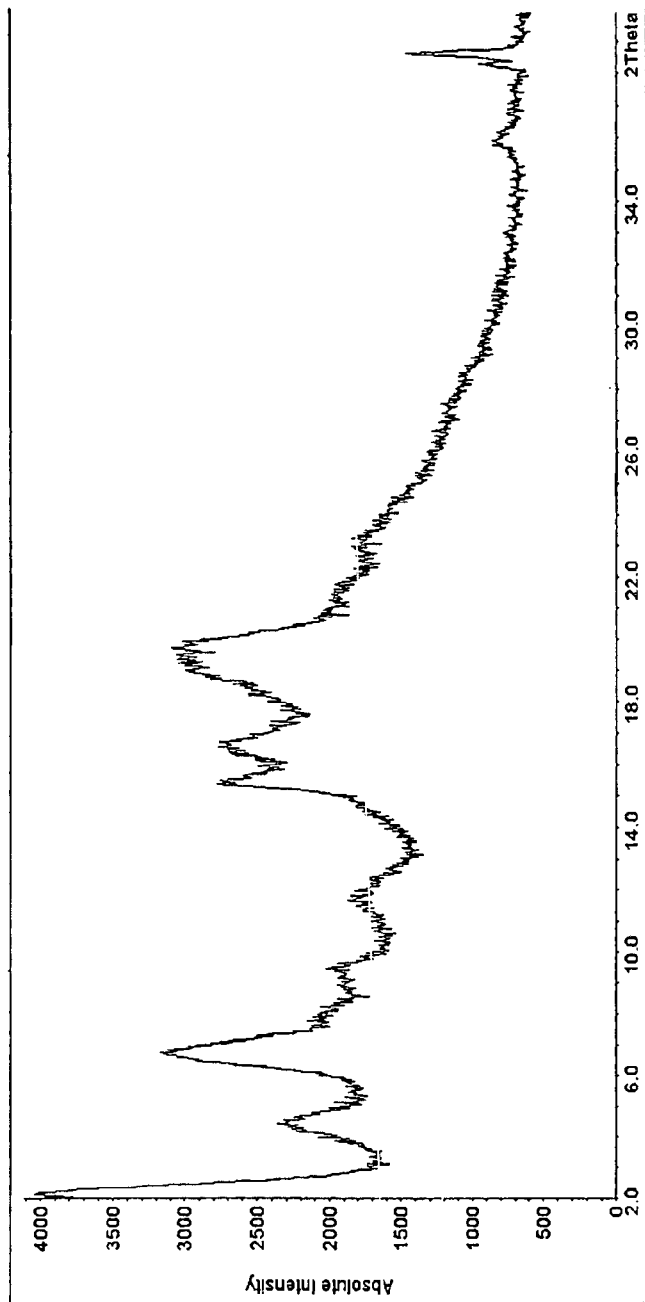


Fig. 10

83

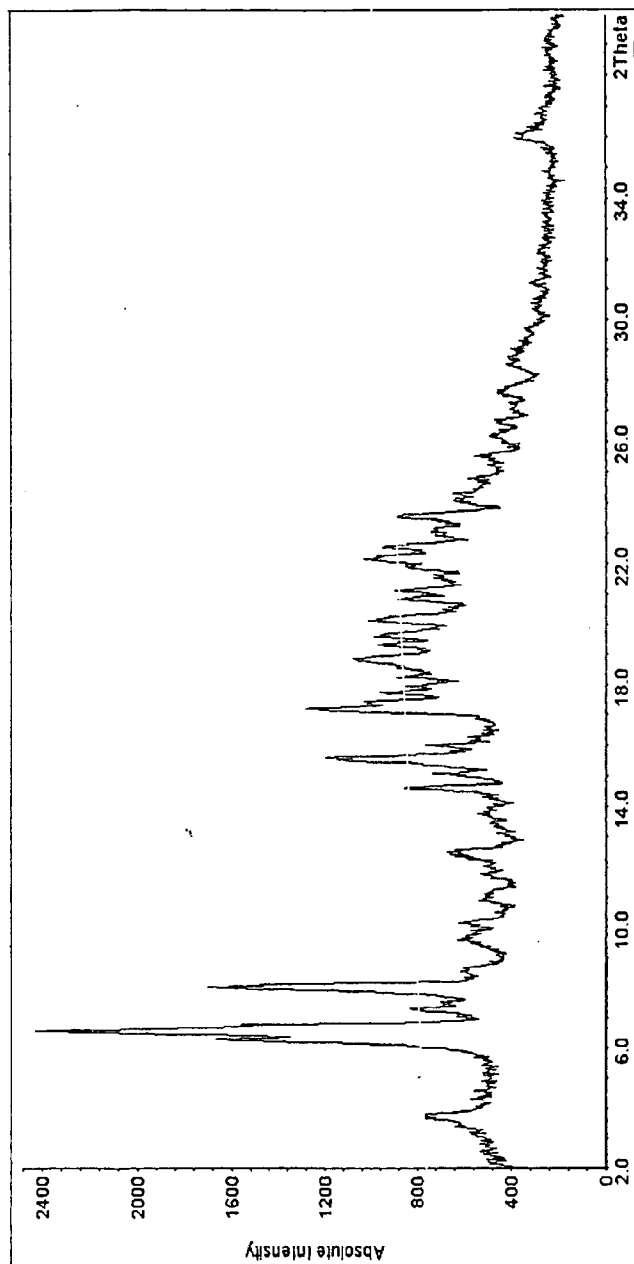


Fig. 11

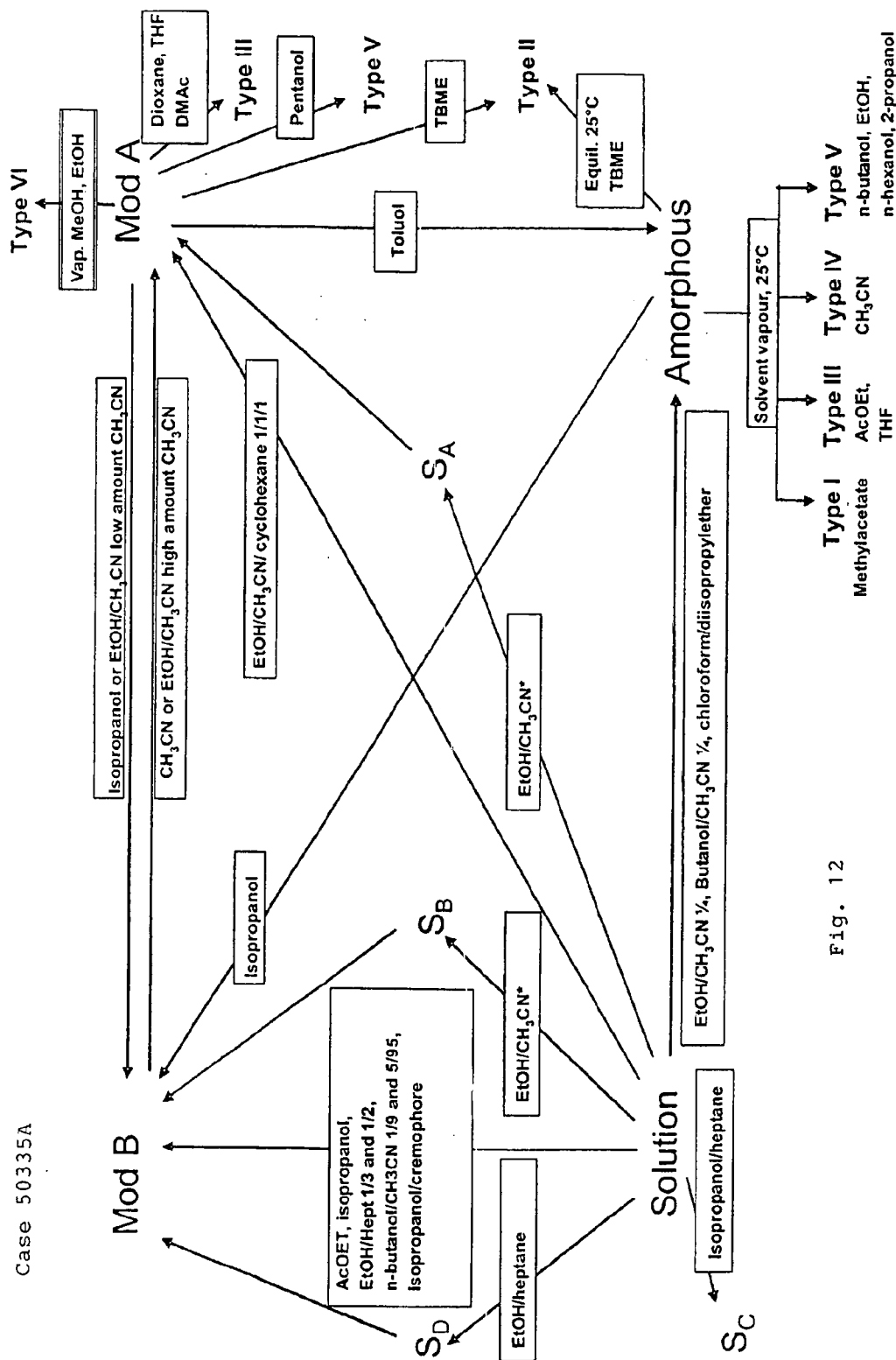


Fig. 12

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA DE ACUERDO CON EL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTE (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual Oficina Internacional



Handwritten signature

(43) Fecha de Publicación Internacional
29 de Mayo del 2008 (29.05.2008)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2008/061622 A1

(51) Clasificación Internacional de Patente⁷:
A61K 31/165 (2006.01) A61P 9/12 (2006.01)
C07C 237/20 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/EP2007/009573

(22) Fecha de Presentación Internacional:
5 de Noviembre del 2007 (05.11.2007)

(25) Lenguaje de Presentación: Inglés

(26) Lenguaje de Publicación: Inglés

(30) Datos de Prioridad:
06123642.8 7 de Noviembre del 2006 (07.11.2006) EP

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

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (solo para US): STOWASSER, Frank [DE/DE]; Wieladinger Strasse 3, 79730 Murg (DE). MONNIER, Stéphanie [FR/FR]; 6 Le Parc, F-68190 Raedersheim (FR).

(74) Agentes: VON SPRECHER, Georg; Novartis AG, Corporate Intellectual Property, CH-4002 Basel (CH).

(81) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cualquier tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, 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, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (a menos que se indique lo contrario para cualquier tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiático (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, 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 del solicitante, para solicitar y que le sea concedida una patente para todas las designaciones (Regla 4.17 (ii)).

Publicada:

— con reporte internacional de búsqueda



WO 2008/061622 A1

(54) Título: FORMAS CRISTALINAS DE HEMIFUMARATO DE ALISKIREN

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a formas de cristal de hemifumarato de aliskiren y diferentes modalidades relacionadas con la misma, por ejemplo, preparaciones farmacéuticas, procesos para la manufactura de las formas de cristal, usos farmacéuticos y similares. Las formas de cristal tienen propiedades particularmente ventajosas, por ejemplo, útiles en la manufactura de una preparación farmacéutica para disminuir la presión sanguínea, y similares.

FORMAS CRISTALINAS DE HEMIFUMARATO DE ALISKIREN

Campo de la Invención

La presente invención se refiere a formas novedosas de
5 cristal (incluyendo solvato) y al hemifumarato del aliskiren y a
las preparaciones farmacéuticas que los comprenden y a
métodos para su manufactura, así como al uso de dichas formas
de cristal de preparaciones en el tratamiento de varias
enfermedades y padecimientos, y las modalidades relacionadas
10 de la invención que se presentan a continuación.

Antecedentes de la Invención

El sistema de renina-angiotensina (RAS) juega un rol
importante en la regulación de la presión sanguínea (BP), y la
homeostasis de volumen. La renina secretada por los riñones en
15 respuesta a una disminución en el volumen de circulación y la
presión sanguínea, y lava el angiotensinagen del substrato para
formar el decapeptido inactivo de la Angiotensina I (Ang I). El
Ang I es convertido en los pulmones, los riñones y otros
órganos para formar el octapeptido activo Ang II por medio de la
20 enzima de conversión de angiotensina (ACE). El Ang II
interactúa con los receptores celulares que inducen la
constricción vascular, la liberación de catecolaminas de la
médula adrenal y las terminales nerviosas anteriores a las
articulaciones. También promueve la secreción de aldosterona y
25 la reabsorción de sodio. Además, el Ang II inhibe la liberación



de renina, proporcionando de esta manera una retroalimentación negativa al sistema. La Ang II actúa en diferentes niveles (por ejemplo, vasculatura, sistema nervioso simpático, corteza y médula de la glándula adrenal) para
5 aumentar la resistencia vascular y el BP.

El RAS puede ser bloqueado en diferentes niveles. Los bloqueadores del receptor de angiotensina II actúan sobre el RAS inhibiendo la interacción entre el Ang II y el receptor de AT₁. Los inhibidores de ACE bloquean la conversión de Ang I en
10 Ang II y la potencia en la bradiquinina. Los inhibidores de renina bloquean el RAS en un punto anterior en la cascada que los inhibidores de ACE y tienen un efecto diferente en los componentes del RAS. Después de la administración de un inhibidor de renina, la formación de tanto del Ang I como el Ang
15 II es bloqueada, previniendo de esta manera la formación de péptidos de angiotensina por parte del ACE y las trayectorias que no son ACE. Estos efectos en el RAS proporciona la explicación farmacológica para el estudio de la inhibición de renina en la hipertensión y enfermedades cardiovasculares, y el
20 aliskiren (SPP100, SPP100A o SPP100B) es un inhibidor potente selectivo de la renina humana: SPP100A (sal de clorhidrato) demostró una inhibición potente *in vitro* de la renina humana ($IC_{50} = 0.6 \text{ nM}$).

In vivo, el SPP100 administrado tanto oral como
25 intravenosamente en varios estudios con un sistema agotado

severamente de sodio en los monos, ocasionó la inhibición completa de la actividad de la renina del plasma, unas reducciones sostenidas en la presión arterial promedio y aumentos importantes en las concentraciones en el plasma de la renina activa y total.

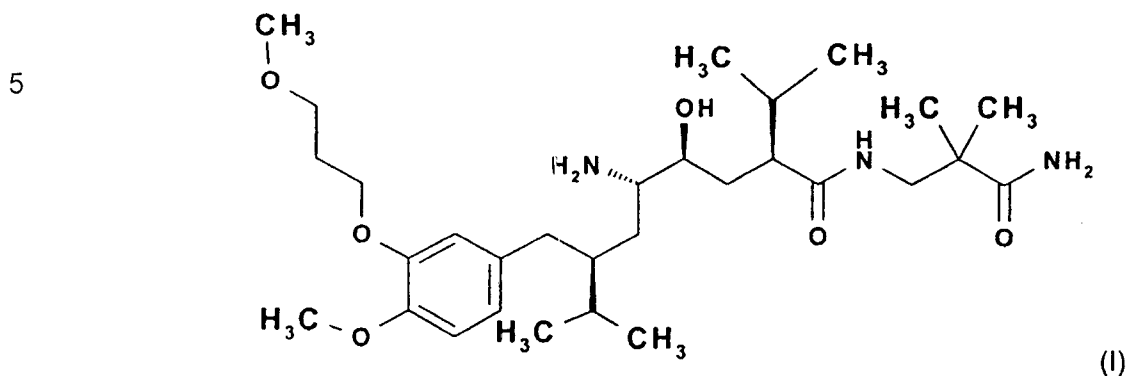
Se realizó El estudio de rango de dosificación de los efectos del Aliskiren y losartan durante la presión sanguínea ambulatoria monitoreando 4 semanas, en un paciente con una hipertensión de suave a moderada. Las disminuciones dependientes de la dosis en la presión sanguínea fueron observadas en el rango de dosificación del aliskiren de 75 mg a 300 mg.

Un estudio piloto aleatorizado de etiqueta abierta fue realizado comparando los efectos del aliskiren contra el ramipril en su seguridad, capacidad de tolerancia, BNP (Péptido Natriurético del Cerebro) y hormonas RAAS (Sistema de Renina Angiotensina Aldosterona) en los pacientes con falla en el corazón NYHA clase del II al IV y LVEF < 35%. No se observaron efectos dañinos en los parámetros hormonales en cualquier grupo. Las tendencias hacia los niveles reducidos de angiotensina II fueron observadas tanto con el aliskiren como con el ramipril. El PRA fue inhibido en el grupo de aliskiren y aumentado en el grupo de ramipril, manteniendo los efectos diferentes de la renina y la inhibición de ACE en el PRA.

El inhibidor de renina de aliskiren (nombre INN) es

41

químicamente 2(S),4(S),5(S),7(S)-N-(3-amino-2,2-dimetil-3-oxopropil)-2,7-di(1-metiletil)-4-hidroxi-5-amino-8-[4-metoxi-3-(3-metoxi-propoxi)fenil]-octanamida de la fórmula:



10 Este compuesto y su manufactura se describen especialmente en la Patente Europea EP 678503 A.

El ingrediente activo del aliskiren es la base libre la cual se describe específicamente la Patente Europea EP 678503 A y tiene un grupo básico, el grupo amino en la posición 5. Este grupo tiene un pKa de 9.79 y por lo tanto, puede formar sales con ácidos.

15 La Patente Europea EP 678503 A, describe una sal de clorhidrato (ejemplo 137) y la sal de hemifumarato (ejemplo 83), como sales específicas de aliskiren. No se encontraron en esta patente las formas cristalinas.

20 La administración oral de los agentes farmacéuticos tales como el aliskiren en forma de tabletas o cápsulas tiene ciertas ventajas sobre la administración parenteral tal como i.v. o i.m. Las enfermedades que requieren el tratamiento con formulaciones inyectables dolorosas se consideran más serias

25

que aquellas condiciones las cuales pueden ser tratadas con forma de dosificación oral. Sin embargo, la ventaja principal con las formulaciones orales es su adaptabilidad para la auto-administración mientras que las formulaciones parenterales tienen que ser administradas en la mayor parte de los casos por los doctores o por el personal paramédico.

El hemifumarato de aliskiren es difícil de formular. Generalmente, en una función galénica que comprende el hemifumarato de aliskiren, se necesita una cantidad alta generalmente de la sustancia del fármaco (DS) con propiedades que hacen difícil la formulación en tabletas.

La calidad de la sustancia del fármaco es muy variable con efectos en la capacidad de procesamiento de la tableta, por ejemplo, la distribución del tamaño de partícula, densidad de volumen, capacidad de flujo, comportamiento de humedecimiento, área de superficie y tendencia a la pegajosidad. Es sabido que el hemifumarato de aliskiren es básicamente amorfo. Además, el aliskiren es altamente higroscópico. La combinación de estas dificultades hace que el proceso de manufactura de una tableta estándar sea extremadamente difícil.

La baja cristalinidad, higroscopicidad y estabilidad relativamente baja, en particular en la presencia de humedad, conduce a un proceso de manufactura más complicado, en particular cuando se aísla el producto final. Los procesos

al

específicamente tales como filtración y secado pueden ser muy largos como resultado de las propiedades menos deseables anteriormente mencionadas del hemifumarato de aliskiren. El hemifumarato de aliskiren también es sensible al proceso de granulación.

Por lo tanto, a pesar de la contribución mayor que ha hecho el aliskiren, las propiedades no deseables reportadas han sido un impedimento con respecto a la economía del proceso.

Por lo tanto, existe una necesidad de formas más estables de aliskiren, las cuales son todavía más fáciles de manejar en los procesos de secado, filtración o granulación después de la etapa final del proceso de separación química, y también en los pasos de preparación de las formulaciones farmacéuticas. Se han hecho intentos inútiles para encontrar formas mejoradas a través de la formación de sal, siendo las formas idealmente tan cristalinas como sea posible, así como estable física y químicamente.

Breve Descripción de la Invención

Ahora ha sido sorpresivamente descubierto en forma novedosa, el cristal del hemifumarato del aliskiren que se pueden obtener bajo condiciones más bien específicas que se muestran a continuación. Estas formas de cristal exhiben las propiedades mejoradas deseadas.

Entre las ventajas de estos materiales cristalinos, tenían que ser mencionados estos materiales, debido a su

disponibilidad en la forma cristalina, permiten productos de alta pureza, el manejo del material más fácil, y permite una mayor estabilidad del material a granel y por lo tanto, por ejemplo, para el almacenamiento más fácil y más largo, y muestra
5 muchas ventajas tales como la capacidad de secado conveniente, mejor características de flujo, pureza más alta en vista de la cristalinidad, y una definición mejor de las propiedades y similares.

Por lo tanto, la presente invención se refiere a formas
10 novedosas de cristal de hemifumarato de aliskiren, procesos para su manufactura, su uso en el campo farmacéutico y las preparaciones farmacéuticas que comprenden una o más de estas formas de cristal y/o hemifumarato de aliskiren en diferentes formas obtenidas durante la manufactura de las
15 preparaciones farmacéuticas, así como los procesos para su manufactura y cualesquiera modalidades relacionadas o de otra índole antes mencionados.

Breve Descripción de las Figuras

Las figuras (las cuales también son parte de las
20 modalidades específicas de la invención) muestran lo siguiente (se muestran, los parámetros además de aquellos de la Tabla antes del Ejemplo 1):

La figura 1 es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Modificación A (datos de polvo de rayos X medido con el
25 instrumento Scintag con una fuente de radiación Cu K α ;



Paso 0.020°, Tiempo de conteo 2.400 segundos, Rango de 2.00 a 40.00 (Grado) Índice Constante de Exploración 0.50 grado/minuto).

La figura 2, es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Modificación B (datos de polvo de rayos X medido con el instrumento Scintag con una fuente de radiación Cu K alfa; Paso 0.020°, Tiempo de conteo 2.400 segundos, Rango de 2.00 a 40.00 (Grado) Índice Constante de Exploración 0.50 grado/minuto).

La figura 3, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del hemifumarato amorfo del aliskiren (datos de polvo de rayos X medido con el instrumento Scintag con una fuente de radiación Cu K alfa; Paso 0.020°, Tiempo de conteo 1.200 segundos, Rango de 2.00 a 40.00 (Grado) Índice Constante de Exploración 1.00 grado/minuto).

La figura 4, es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma de Solvato S_A (datos de polvo de rayos X medido con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; División 4 mm/2 mm entre la lámina de kapton, Transmisión; Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso, inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 325.0 segundos/paso, I_{max} = 1884)

La figura 5, es un patrón de difracción de polvo de rayos X de la Forma de Solvato S_B (datos del polvo de rayos X medido

gd

con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/2 mm entre la lámina de kapton, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD
5 Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso, inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 ajuste/paso, I_{max} = 1728).

La figura 6, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo III (Forma A equilibrada en dioxano a una temperatura de 25°C) (datos del polvo de rayos X medido con el instrumento
10 STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/2 mm entre la lámina de kapton, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso, inicio, fin)
15 = 2.000, 39.980, 0.020; 390.00 segundos/paso, I_{max} = 3259; Posición de la muestra 90.000, 45.000).

La figura 7, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo IV (se mantiene amorfo bajo atmósfera de acetonitrilo a una temperatura de 25°C) (datos del polvo de rayos X medido
20 con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/ coll 2 mm entre la lámina de acetato ca. 15 mg, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta
25 (paso inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 segundo/paso,

95

$I_{\max} = 808$).

La figura 8, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo VI (Forma A mantenida bajo atmósfera de etanol ALI (etanol de grado técnico) a una temperatura de 25°C (datos del polvo de rayos X medidos con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/coll 2 mm entre la lámina de acetato ca. 15 mg, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso de inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 segundos/paso, $I_{\max} = 1327$).

La figura 9, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo I (mantenido amorfo bajo atmósfera de acetato de etilo a una temperatura de 25°C) (datos del polvo de rayos X medidos con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/coll 2 mm entre la lámina de acetato ca. 15 mg, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso, inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 segundos/paso, $I_{\max} = 1381$).

La figura 10, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo II (Forma A equilibrada en ter-butilmetil-éter a una temperatura 25°C) (datos del polvo de rayos X medidos con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación

qb

Cu K alfa; división coll 2 mm, Posición de la muestra 10.000, 45.000, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango 1: 2Teta (paso, inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 390.0 segundo/paso, I_{max} = 4043).

La figura 11, es un patrón de difracción de polvo de rayos X del Tipo V (mantenido amorfo bajo una atmósfera de n-butanol en 25 grados Celsius) (datos del polvo de rayos X medidos con el instrumento STOE Stadi P Combi con una fuente de radiación Cu K alfa; división 4 mm/coll 2 mm entre la lámina de acetato ca. 15 mg, Transmisión: Monocromática: Germanio Curvo (111), Radiación 1.54060 Cu, Generador: 50 kV, 30 mA, Detector: PSD Lineal/Movimiento/Omega Fijo; Rango de 1: 2Teta (paso, inicio, fin) = 2.000, 39.980, 0.020; 260.0 segundos/paso, I_{max} = 2433).

La figura 12, es un esquema de conversión de las diferentes formas cristalinas y amorfa del hemifumarato de aliskiren (vap = vapor; toluol = tolueno; DMAc = dimetilacetato; TBME = ter-butilometiléter; Hept = heptano).

Los términos generales utilizados anteriormente y a continuación preferentemente tienen, dentro de esta descripción, los siguientes significados, a menos que se indique lo contrario (en donde las modalidades preferidas pueden ser definidas reemplazando una o más hasta todas las expresiones o símbolos generales por (a) definiciones más específicas o

preferidas que se presentan en este documento):

En donde las formas plurales utilizadas para los compuestos, sales, formas de cristal, composiciones farmacéuticas, enfermedades y similares, se pretende que
5 signifiquen también el compuesto singular, la forma de sal, forma de cristal, composición farmacéutica o similares.

El término "forma de cristal" (o también modificación en donde los solventes, solvato o forma de solvato están presentes) se refiere a una forma de hemifumarato de aliskiren
10 (substancia del fármaco = DS) el cual comprende preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30 %, aún más preferentemente por lo menos el 40%, especialmente el 50% (en peso, respectivamente, y el hemifumarato de aliskiren total y relacionado presente (= 100
15 %)) o más de una forma cristalina específica del DS (especialmente además de otras formas y/o material amorfo preferible). Entre las formas cristalinas específicas, la Modificación B y en particular la Modificación A como se describen a continuación con mayor detalle son especialmente
20 preferidas. Además, esta expresión también se refiere a las formas de solvato, especialmente las formas S_A (también denominada en la presente descripción como forma E) y S_B así como S_C (que comprende isopropanol) y S_D (que comprende etanol), Tipo I (que comprende acetato de etilo), Tipo II (que
25 comprende ter-butilmetiléter), Tipo III (que comprende dioxano o

99

tetrahidrofurano) (correspondiente al Tipo D), Tipo IV (que comprende acetonitrilo), Tipo V (que comprende pentanol, n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol o etanol) y Tipo VI (que comprende etanol o metanol), especialmente en los porcentajes
5 que se proporcionaron anteriormente. Observar que especialmente con respecto a sus patrones de difracción de rayos X, los tipos I, II y V están relacionados con la modificación A, y los tipos III, IV y VI con la Modificación B.

El término solvato incluye hidratos; los solvatos
10 mencionados específicamente son los preferidos.

La vista general de la relación de las diferentes formas de cristal de acuerdo con la presente invención se presenta en el esquema de conversión de la figura 12.

Especialmente, los materiales a granel utilizados para la
15 manufactura comprenden formas de cristal de acuerdo con la presente invención, pero también preparaciones farmacéuticas que comprenden una sustancia del fármaco en la forma cristalina, especialmente con los porcentajes de formas cristalinas en relación con las otras (forma especialmente
20 amorfa) de la sustancia del fármaco, proporcionadas como preferidas anteriormente o a continuación, son las modalidades preferidas de la presente invención.

Durante la manufactura, por lo menos, parte de la forma cristalina puede ser suelta, especialmente durante la
25 granulación húmeda como se describe a continuación (dando

ad

como resultado por ejemplo, una parte de hemifumarato de aliskiren presente como un material amorfo y/o solvato). Sin embargo, el manejo más fácil, la mejor estabilidad en el almacén, etc, el material a granel proporcionan una ventaja en la manufactura de las preparaciones farmacéuticas especialmente ocurre dicha pérdida en la cristalización. Por lo tanto, la manufactura de las formulaciones farmacéuticas de dichas formas de la sustancia del fármaco también son una modalidad preferida de la presente invención.

10 En donde son mencionadas las formas de cristal preferidas siguientes de acuerdo con la presente invención de los datos de rayos X, ellas son obtenidas preferentemente bajo las condiciones descritas en las leyendas de las figuras correspondientes.

15 La presente invención se refiere especialmente a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, aún más preferentemente por lo menos el 40%, todavía más preferentemente por lo menos el 50%, siendo aún más preferido por lo menos el 60% (en peso, respectivamente) (por ejemplo, cada caso hasta el 90%, más preferentemente hasta el 95%), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de cristal denominada

20

25 Modificación A la cual tiene el siguiente patrón de difracción de

rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 1) proporcionada como picos en grados $2\theta \pm 0.3$ grados: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2 y 9.9, más preferentemente en los grados 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 y 17.9, aún más preferentemente en los grados 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 1.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, aún más preferentemente por lo menos el 40%, todavía más preferentemente por lo menos el 50%, aún más preferentemente por lo menos el 80% y todavía más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de cristal denominada Modificación B la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 2) proporcionada como picos en grados $2\theta \pm 0.3$ grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, más preferentemente en grados 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4, todavía más preferentemente en grados 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 2.

101

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, todavía más preferentemente por lo menos el 40%, todavía aún más preferentemente por lo menos el 50%, más preferente por lo menos el 80% y aún más preferente el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Forma de Solvato S_A la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X proporcionada como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 4.5, 5.9, 7.1 , 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 y 20.7, más preferentemente 4.5, 5.9, 7.1 , 8.6, 9.1 , 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 4.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, todavía más preferentemente por lo menos el 40%, aún más preferentemente por lo menos el 50%, y todavía más preferentemente por lo menos el 80% y aún más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente

102

amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Forma de Solvato S_B el cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 5) proporcionadas como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 y 18.3, más preferentemente picos 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 5.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, aún más preferentemente por lo menos el 40%, todavía más preferentemente el 50%, todavía más preferentemente por lo menos el 80 % y siendo aún más preferido por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Tipo III, la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 6) proporcionadas como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 y 18.2, más preferentemente picos 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4,

16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 6.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, preferentemente por lo menos el 30%, aún preferentemente por lo menos el 40%, aún más preferentemente por lo menos el 50%, todavía más preferentemente por lo menos el 80% y aún más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Tipo IV la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones mencionadas en la descripción de la figura 7) proporcionadas como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 y 16.0, más preferentemente picos 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 7.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basada en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, más preferentemente por lo menos el 40%, más preferentemente por

lo menos el 50%, todavía más preferentemente por lo menos el 80% y aún más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Tipo VI, la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 8) proporcionada como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): Picos (°2Teta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 y 19.2, más preferentemente picos 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 8.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basado en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, preferentemente por lo menos el 30%, preferentemente por lo menos el 40%, preferentemente por lo menos el 50%, todavía preferentemente por lo menos el 80% y más preferentemente el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Tipo I la cual (bajo las condiciones mencionadas en la descripción de la figura 9) tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X proporcionada como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados:

105

Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 6.5, 8.0, 14.6, 15.5; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 9.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basada en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, preferentemente por lo menos el 40%, aún más preferentemente por lo menos el 50%, todavía más preferentemente por lo menos el 80% y aún más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de), una forma de solvato de cristal denominada Tipo II la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 10) proporcionada como picos en grados 2Teta ± 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 4.4, 6.7, 15.4 y 16.6, más preferentemente picos 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 10.

En otra modalidad, la presente invención se refiere a una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren basada en (= que comprende por lo menos el 10%, preferentemente por lo menos el 20%, más preferentemente por lo menos el 30%, más preferentemente por lo menos el 40%, más preferentemente por lo menos el 50%, todavía más preferentemente por lo menos el

Wb

80% y aún más preferentemente por lo menos el 90% (en peso, respectivamente), además del material principalmente amorfo y posiblemente otras formas cristalinas de) una forma de solvato de cristal denominada Tipo V la cual tiene el siguiente patrón de difracción de rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 11) proporcionada como picos en grados 2θ ± 0.3 grados: Picos ($^\circ 2\theta$): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 y 20.1, más preferentemente picos 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especialmente un diagrama de difracción de rayos X correspondiente al proporcionado en la figura 11.

Un "patrón de rayos X correspondiente" especialmente se refiere a uno que muestra los mismos picos, especialmente un diagrama de rayos X casi idéntico bajo condiciones idénticas descritas para elementos respectivos, por ejemplo, en las descripciones de las figuras y los ejemplos.

Para las condiciones para obtener los datos de rayos X (también en las figuras) además de los datos proporcionados en las figuras de la "tabla del método y condiciones utilizados (si no son mencionados de otra manera)" antes del Ejemplo 1.

Los instrumentos de medición del patrón de difracción de rayos X miden la intensidad difractada de rayos X (cuentas por segundo, cps) con respecto al ángulo de la fuente de rayos X. Solamente las muestras cristalinas se difractan en ángulos bien

definidos, por lo tanto se observan picos afilados dependiendo de la naturaleza de la forma del cristal. Cada forma dará un patrón de difracción único. La intensidad de los picos depende del tamaño y forma de la partícula, por lo tanto es una
5 propiedad de lote no de la forma cristalina. Los picos de difracción (patrón) definen la ubicación de cada átomo dentro de la molécula y definen la simetría del cristal y el grupo de refracción para el sistema de cristal.

Deberá mantenerse en mente que se observan variaciones
10 ligeras en los ángulos 2θ o los valores d-separación son esperados basados en el difractómetro específico empleado, el analista, y la técnica de la preparación de la muestra. Se espera más variación para las intensidades relativas del pico.

La identificación de la forma exacta del cristal de un
15 compuesto debe estar basada principalmente en los ángulos 2θ observados sin darle importancia atribuida a las intensidades relativas del pico.

Debido a que es posible un margen de error en la asignación de los ángulos 2θ y separaciones-d, el método
20 preferido para comparar los patrones de difracción de polvo de rayos X con el objeto de identificar una forma cristalina particular, es sobreponer el patrón de difracción de polvo de rayos X de la forma conocida sobre el patrón de difracción de polvo de rayos X de una forma conocida. Cualesquiera dos
25 ángulos 2θ proporcionados pueden diferir preferentemente

108

dentro de un intervalo de $\pm 0,3^\circ$, más preferentemente de $\pm 0,1^\circ$, de cualquier valor del ángulo 2Teta proporcionado en esta descripción.

Cualquiera de las formas de cristal mencionadas
5 anteriormente y a continuación, son ventajosas, especialmente la Modificación B y más especialmente la Modificación A, ambas con respecto a cualquier modalidad de la presente invención, aunque todavía puede estar presente algún material amorfo dentro de ellas, ya que permiten una purificación más
10 conveniente, por ejemplo, una filtración más fácil, la mejor separación de las contaminaciones resultantes de la manufactura química de la sustancia del fármaco, debidas a por lo menos la cristalización parcial la cual da como resultado un material final más puro, un mejor manejo del material a
15 granel (por ejemplo, son los más preferidos el vertido más fácil del material seco, dosificación más fácil, más estabilidad, secado más fácil y similares).

La Modificación B es altamente preferida ya que puede ser obtenida en una forma altamente pura (con solamente aquellas
20 cantidades de material amorfo, por ejemplo, el 10% o menos, más preferentemente el 5% o menos presente, en donde el % es porcentaje en peso y relacionado con el hemifumarato de aliskiren total presente en la forma de la preparación de la forma de cristal).

25 Todavía es más preferida la Modificación A, la cual, puede

ser menos pura con respecto al material amorfo adjunto, ya que no forma manojos de cristales en forma de agujas como la Modificación B, de modo que esta es una desventaja posible, debido a una impureza inferior que es más que compensada por la presencia en los cristales de una forma que es más conveniente para los propósitos de producción tanto de la substancia cristalina del fármaco, así como para las preparaciones farmacéuticas que la comprenden.

Las formas de cristal, pueden ser caracterizadas adicionalmente por el patrón de difracción de rayos X, por una o más de las propiedades correspondientes proporcionadas en los ejemplos, especialmente su modo de manufactura (proceso de cristalización) que es el resultado de la Calorimetría de Exploración Diferencial (especialmente el rango de temperatura de fusión y/o entalpías de fusión), falta de cambios del patrón XRPD en el almacenamiento bajo un flujo de nitrógeno, las propiedades de difracción de rayos X en diferentes humedades relativas, los cambios de peso de absorción de vapor dinámico, el calor de disolución, el comportamiento de equilibrio de los solventes, y/o las propiedades aquí mencionadas.

Es especialmente preferida la combinación de una o más de estas propiedades, especialmente el punto de fusión (por ejemplo, el hemifumarato SPP100 se funde en un rango de temperatura de aproximadamente 95°C a 104°C, especialmente de 96°C a 98°C para la Modificación A, de 95°C a 105°C,

110

especialmente de 99°C a 102 °C para la Modificación B en un índice de calor de 10 K/min, respectivamente) y el patrón de ángulo de difracción de rayos X. Todavía es más preferida la combinación del método de manufactura descrito en el Ejemplo 5 y el patrón de difracción de rayos X de las tablas, más preferentemente de los diagramas de rayos X ilustrados en las figuras.

Para ambos, el solvente de isopropanol S_C y el solvato de etanol S_D , se obtienen en forma de cristales sueltos.

10 Aquí, también los parámetros de los cristales ilustrados en el ejemplo 5, caracterizan una versión preferida adicional de esta forma de solvato S_D .

La presente invención también se refiere al proceso para la manufactura de la forma de cristal aquí descrita, así como las 15 formas de cristal que se pueden obtener (preferentemente obtenidas) por dichos procesos.

Las modificaciones A y B pueden ser producidas de soluciones del hemifumarato de aliskiren en etanol con acetonitrilo como antisolvente. Un contenido relativo más alto 20 de acetonitrilo en comparación con el contenido de etanol es favorable para producir la Modificación A, y un contenido relativamente más bajo es favorable para producir la Modificación B. Además, la temperatura de cristalización es importante: Una temperatura más alta utilizada durante la 25 cristalización favorece la producción de la Modificación A.

Por ejemplo, la Modificación A puede ser obtenida de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo:etanol en el rango de 80: 20 a 99:1, más preferentemente de 85:15 a 90: 10 (por ejemplo, de 87:13), en temperaturas apropiadas en un rango de 15°C a 40°C, por ejemplo, (preferentemente después de la adición de los cristales de siembra de la modificación A, por ejemplo, a 37°C) enfriándolo de 37°C a 17°C y volviendo calentar a 37°C y repitiendo el enfriamiento y calentamiento, y luego enfriándolo a 22°C; destilando el solvente, agregando acetonitrilo, por ejemplo, en una proporción en peso de hemifumarato de aliskiren (cantidad utilizada al inicio) al acetonitrilo de aproximadamente 8 : 23, mantenido en aproximadamente 20°C, enfriando hasta aproximadamente de 0 a 5°C, por ejemplo, 3°C, la filtración y lavado (preferentemente con el licor madre); seguida por un secado suave.

Más generalmente, la Modificación A puede ser obtenida mediante el secado suave de la forma de Solvente S_A.

La Modificación B puede, por ejemplo, ser obtenida de una solución con una proporción en peso (p/p) de acetonitrilo: etanol en un rango de 80: 20 a 75: 25 (por ejemplo, 80: 20) en temperaturas apropiadas en un rango de 15 a 40°C, por ejemplo, enfriándolo de 37°C a 35°C y (especialmente después que ocurre la nebulización) bajando la temperatura adicionalmente a 20°C, permitiendo que el hemifumarato de aliskiren se cristalice, con la filtración y secado al vacío, por

112

ejemplo, bajo una presión de (10 mbar) (1.01 kg/cm^2) a una temperatura de 40°C .

Más generalmente, la Modificación B puede ser obtenida de la forma de Solvente S_B mediante secado, por ejemplo, bajo
5 las condiciones que se acaban de describir.

La Modificación B también puede ser obtenida por la evaporación lenta del solvente de acetato de etilo o isopropanol, por ejemplo, disolviendo el hemifumarato de aliskiren en el solvente a una temperatura de aproximadamente 20°C y
10 posteriormente evaporándolo a la temperatura ambiente.

La forma de Solvente S_A , por ejemplo, puede ser obtenida como se describió anteriormente para la manufactura de la Modificación A, sin embargo, omitiendo la filtración y el secado.

La forma de Solvente S_B , por ejemplo, puede ser obtenida
15 como se describió anteriormente para la Modificación B, sin embargo, omitiendo el paso de filtración y secado.

La forma de Solvente S_C puede ser obtenida de una solución de isopropanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación utilizando heptano como antisolvente.

20 La forma de Solvente S_D puede ser obtenida de una solución de etanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación utilizando heptano como antisolvente.

La forma de Solvente Tipo I puede ser obtenida mediante la cristalización del material amorfo manteniéndolo bajo
25 atmósfera de acetato de etilo y/o metilacetato.



La forma de Solvente Tipo II puede ser obtenida de la Modificación A y/o del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de ter-butilmetil éter.

La forma de Solvente Tipo III (correspondiente a la Forma de solvente S_D) puede ser obtenida de la Modificación A manteniéndolo bajo una atmósfera de dioxano, tetrahidrofurano y/o acetato de etilo.

La Forma del Solvente Tipo IV puede ser obtenida del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de acetonitrilo.

La Forma del Solvente V puede ser obtenida de la Modificación A manteniéndolo bajo una atmósfera de pentanol y/o de un hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol o etanol.

La Forma del Solvente Tipo VI puede ser obtenida de la Modificación A manteniéndola bajo una atmósfera de etanol y/o metanol.

Estas y otras condiciones para la obtención de formas de cristales de acuerdo con la presente invención también pueden ser deducidas de los Ejemplos, así como de la figura 12.

Ningún cambio de la Modificación A cristalina, Modificación B y hemifumarato de aliskiren amorfo es observado en ciclohexano o n-heptano.

El material amorfo por ejemplo, puede ser obtenido mediante el secado por rociado bajo las condiciones

114

acostumbradas, por ejemplo, de una solución de etanol, preferentemente seguida por un secado adicional del material obtenido, por ejemplo, a (20 mBars) (2.03 kg/cm²) y 30°C.

En donde el término "que comprende" es utilizado, se pretende que signifique que el componente, componentes, acción, acciones, característica o características mencionados o enumerados posteriormente pueden ser llenados no solamente solos, sino también en uno o más de los otros componentes y/o características (por ejemplo, otros aditivos, otras acciones) pueden estar presentes además de las mencionadas específicamente. Esto es en contraste con el término "que contiene" o "que consiste de" en donde esto significa que ningún otro componente o característica están incluidos, excepto los mencionados específicamente después de dicha expresión y por lo tanto, indican una enumeración/representación completa de las características y/o componentes. Siempre que se utilice "que comprende", este puede (independientemente de otros casos) ser reemplazado por un término más estrecho que dice "que consiste de" o (en el caso de procesos o métodos) por "que contiene el paso de", en donde es posible y expediente, conduciendo de esta manera a las modalidades específicas y preferidas de la presente invención.

La condición amorfa generalmente es un estado sólido desordenado, el cual puede, por ejemplo, aparecer durante la

115

manufactura de la sustancia del fármaco (paso de cristalización, secado, molido) o el producto del fármaco (granulación, compresión).

“Una forma que se puede obtener del mismo durante el
5 proceso de manufactura de una preparación farmacéutica
correspondiente” (“que se puede obtener” en donde se
menciona específicamente el significado “obtenido”) preferentemente significa en donde, durante el proceso de
manufactura, la forma de cristal puede ser transformada y/o (por
10 lo menos parcialmente) eliminada del cristal original (por
ejemplo, durante los procedimientos de granulación húmeda),
otras formas (por ejemplo, formas amorfas y/o de solvatos o
similares) se pueden formar y pueden estar presentes en la
formulación farmacéutica final, en vez de todo y
15 preferentemente, solamente parte de la forma de cristal original.
Preferentemente tanto la forma de cristal (por ejemplo, en los
porcentajes proporcionados como preferidos anteriormente) y
las formas que se pueden obtener de los mismos (por ejemplo,
las formas amorfas o solvatos) están presentes
20 simultáneamente. En donde es mencionada la forma de cristal
con respecto al tratamiento, preparaciones o similares, esta
incluye preferentemente “una forma de cristal y una forma que
se puede obtener del mismo durante el proceso de manufactura
de una preparación farmacéutica correspondiente”.

25 Las formas de cristal (preferentemente una de ellas,

116

especialmente la Modificación A) de acuerdo con la presente invención, o preferentemente puede ser utilizada, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) de los mismos durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, por ejemplo, en la forma de preparaciones farmacéuticas, las cuales comprenden el ingrediente activo especialmente en una cantidad terapéuticamente efectiva de una sustancia activa, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, con un vehículo inorgánico u orgánico, sólido u opcionalmente también líquido farmacéuticamente aceptable, el cual es adecuado para la administración enteral, por ejemplo, oral o parenteral.

La presente invención se refiere en particular a una composición farmacéutica, especialmente en una dosificación sólida, preferentemente para la administración oral, opcionalmente junto con un vehículo farmacéuticamente aceptable, que se puede obtener del uso de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención como el ingrediente activo.

Las preparaciones farmacéuticas de este tipo pueden ser utilizadas por ejemplo, para la profilaxis y el tratamiento de enfermedades o padecimientos los cuales pueden ser tratados o regulados, especialmente inhibidos, bloqueando el receptor AT_1 .

Por ejemplo, una enfermedad o condición seleccionada del

112

grupo consistente de

(a) hipertensión, ya sea del tipo maligno, esencial, reno-vascular, nefropatía diabética, miopatía cardíaca diabética, sistólica aislada, u otro tipo secundario; falla congestiva del
5 corazón, insuficiencia o falla renal, especialmente falla renal crónica, restenosis después de la angioplastia trasluminal percutánea, y retenosis después de la cirugía de marcapasos de la arteria coronaria;

(b) aterosclerosis, nefropatía, falla renal, por ejemplo,
10 falla renal crónica, hipotiroidismo, infarto al miocardio, especialmente sobrevivencia posterior al infarto al miocardio (MI), enfermedades coronarias del corazón, por ejemplo, angina (ya sea inestable o estable), hipertensión para los ancianos, hipertensión dislipidémica familiar, aumento de la formación de
15 colágeno, fibrosis, y remodelación después de la hipertensión (efecto antiproliferativo de la combinación), todas estas enfermedades o padecimientos asociados con o sin hipertensión;

(c) disfunción del endotelio con o sin hipertensión, o
20 enfermedad vascular periférica,

(d) hiperlipidemia, hiperlipoproteinemia, aterosclerosis e hipercolesterolemia,

(e) glaucoma,

(f) Diabetes Tipo II (resistencia a la insulina)

25 (g) Síndrome Metabólico (también denominado Síndrome

11/9

X; si está presente en donde se cumplen por lo menos tres de los siguientes criterios: 1) crecimiento abdominal de los hombres > 102 cm/de las mujeres > 88 cm; 2) Sujeción del Plasma HDL-C (Colesterol Lípido de Alta Densidad) < 40 mg/dl en hombres, < 50 mg/ml en mujeres; 3) triglicéridos de sujeción del plasma > 150 mg/dl; 4) presión sanguínea > 130/85 mm Hg; y 5) resistencia dañada a la insulina/regulación de glucosa = glucosa sujeta al plasma igual o mayor de 100 mg/dl (ver la publicación J. Am. Med. Assoc. 285(3), páginas 2486 a 2497 (1991)),

(h) enfermedades que son el resultado de padecimientos mencionados bajo (f) y/o (g), tales como inflamación, presión sanguínea alta, nivel alto de triglicéridos, adiposidad de las vísceras, obesidad en general, estado protrombótico (incluyendo por ejemplo, fibrinólisis dañada y/o pro-coagulación), nivel bajo de HDL-C, nivel alto de glucosa en la sangre, especialmente intolerancia a la glucosa, neuropatía, retinopatía, nefropatía, enfermedades cardiovasculares y diabetes, e

(i) hipertrofia ventricular izquierda, disfunción cognitiva, por ejemplo, enfermedad de Alzheimer, paros cardíacos, dolor de cabeza y falla crónica del corazón.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere al uso de una forma de cristal (como tal o en la forma de una preparación farmacéutica o, preferentemente y, como una forma

119

que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, de acuerdo con la presente invención) para la profilaxis y/o tratamiento de cualquiera o más

5 de las enfermedades mencionadas anteriormente, para el uso de una forma de cristal (como tal o en la forma de una preparación farmacéutica o, preferentemente y, como una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) de la misma o durante el proceso de manufactura de una preparación

10 farmacéutica correspondiente de acuerdo con la invención) en la manufactura de una preparación farmacéutica que puede ser (preferentemente es) utilizada en la profilaxis y/o tratamiento de cualquiera o más de las enfermedades mencionadas anteriormente, a un método de tratamiento de un animal de

15 sangre caliente que necesita de dicho tratamiento, especialmente un humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención o una preparación farmacéutica que comprende una forma de cristal o,

20 preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) de la misma durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente de acuerdo con la presente invención) en una cantidad efectiva para la profilaxis y/o tratamiento de dicha enfermedad, así como

25 una preparación farmacéutica, que comprende una forma de

120

cristal de acuerdo con la presente invención o el uso de una forma de cristal (o, preferentemente, una forma que se puede obtener de la misma durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente) y por lo menos un
5 material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

Los usos principales son para el tratamiento de alta presión sanguínea y falla congestiva del corazón, así como para el uso posterior al infarto del miocardio.

La eficiencia de las formas de cristal del aliskiren de
10 acuerdo con la presente invención puede ser identificada fácilmente, por ejemplo, por los sistemas de prueba identificados en el documento de Patente Europea EP 0 678 503 A1 el cual, en este aspecto, está incorporado a la presente descripción como referencia. Por ejemplo, la determinación *in*
15 *vitro* de la actividad inhibitoria de renina es posible utilizando diferentes sistemas de ensayo, por ejemplo, el plasma humano, la renina humana purificada junto con substrato de renina sintética o natural, respectivamente. Un sistema de prueba posible es el siguiente: Un extracto de renina humana del riñón
20 (aislado u obtenido de manera recombinante) (0.5 mGU (= Unidades Millit-Goldblatt)/ml) es incubado por una hora a una temperatura de 37°C y un pH de 7.2 en proporción 1-molar de una solución acuosa regulada de ácido 2-N-(tris-hidroximetilmetil)-amino-etanosulfónico con 23 µg/ml de
25 substrato de renina sintético, el decapeptido H-Asp-Arg-Val-Tyr-

121

Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-OH. La cantidad de Angiotensina I formada es determinada por un ensayo radioinmunológico. La forma de cristal con el aliskiren como la actividad principal activa son agregadas cada una en diferentes concentraciones. La concentración del compuesto respectivo en la cual la formación de la Angiotensina II es disminuida en un 50% es denominada el IC₅₀. Los estudios preclínicos y clínicos confirman la eficacia *in vivo*.

Una persona experta en la técnica pertinente está completamente capacitada para seleccionar un modelo de prueba de animal relevante y estándar para probar las indicaciones terapéuticas indicadas anteriormente y los efectos benéficos, y/o para conducir los ensayos clínicos correspondientes.

Las preparaciones farmacéuticas presentes las cuales, si se desea, pueden apartarse de la forma de cristal de acuerdo con la presente invención y/o una forma de hemifumarato de aliskireno amorfo obtenida durante la manufactura de la preparación farmacéutica correspondiente de dicha forma de cristal, en el caso de los productos de combinación, comprende además las sustancias farmacológicamente activas, que son preparadas de maneras conocidas por sí mismas, por ejemplo, por medio de los procesos de mezclado, granulación, recubrimiento, disolución o liofilización convencionales, y comprenden preferentemente de aproximadamente el 0.1% al



100%, especialmente de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 50%, en el caso de liofilisatos hasta de 100% de la sustancia activa (en este caso el hemifumarato de aliskiren) o en el caso de la combinación, las sustancias
5 activas.

La presente invención se refiere de un modo similar a composiciones que comprenden una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, preferentemente el hemifumarato del aliskiren con al menos el 10%, más preferentemente por lo
10 menos el 20%, y todavía más preferentemente por lo menos el 30%, y más preferentemente por lo menos el 40% y aún más preferentemente por lo menos el 50% de proporción de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, especialmente la Modificación A y/o un solvato de la misma (con
15 los porcentajes proporcionados en porcentaje en peso, relacionados con la cantidad total del hemifumarato de aliskiren presente la cual es de 100%).

La presente invención se refiere de manera similar al uso de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, preferentemente para la producción de preparaciones farmacéuticas, especialmente para la profilaxis y también para el tratamiento de enfermedades y padecimientos los cuales pueden ser regulados por la inhibición de renina. Los usos principales son para el tratamiento de la presión sanguínea alta,
20 falla renal, disfunción ventricular izquierda y falla del corazón.
25



La presente invención de manera similar se relaciona con el uso de la forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o preferentemente, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, para la profilaxis y tratamiento de enfermedades y padecimientos que pueden ser regulados por la inhibición de renina, caracterizado porque se le administra a un paciente, incluyendo un paciente humano, que requiere de dicho tratamiento una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o preferentemente y, una forma que se pueda obtener (especialmente obtenida) de la misma durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, opcionalmente en combinación con por lo menos una sustancia activa adicional para el tratamiento de la enfermedad cardiovascular y los padecimientos relacionados y enfermedades de la lista anterior y siguiente.

La presente invención se refiere de manera similar a combinaciones, por ejemplo, combinaciones farmacéuticas que contienen una forma de cristal de la presente invención, y/o preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) de la misma durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, en combinación con uno o más ingredientes activos adicionales,

o sales farmacéuticamente aceptables del mismo, especialmente para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y los padecimientos relacionados y enfermedades como se encuentran en la lista anterior o la lista
5 siguiente. Las combinaciones con otras composiciones para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y los padecimientos relacionados y enfermedades que se encuentran en la lista anterior o siguiente, en cada caso una sal farmacéuticamente aceptable de, y de una manera similar a los
10 objetos de la presente invención.

La combinación se puede hacer, por ejemplo, con las siguientes composiciones, seleccionadas del grupo consistente de un:

(i) un inhibidor de reductasa de HMG-Co-A o una sal
15 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(ii) un inhibidor de la enzima de conversión de angiotensina (ACE) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iii) un bloqueador de canal de calcio (CCB) o una sal
20 farmacéuticamente aceptable del mismo,

(iv) un inhibidor de sintasa de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(v) un antagonista de aldosterona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

25 (vi) un inhibidor de la enzima de conversión dual de

125

angiotensina/endopeptidasa neutral (ACE/NEP) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

(vii) un antagonista de endotelina o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo,

5 (viii) bloqueadores del receptor de angiotensina II (ARB) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y

(ix) un diurético o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Se entiende que los inhibidores de reductasa de HMG-Co-A (también denominados inhibidores de β -hidroxi- β -metilglutaril-co-enzima-A reductasa) son aquellos agentes activos que pueden ser utilizados para disminuir los niveles de lípidos incluyendo el colesterol en la sangre.

La clase de inhibidores de reductasa de HMG-Co-A
15 comprende compuestos que tienen características estructurales diferentes. Por ejemplo, se puede hacer mención a los compuestos que son seleccionados del grupo consistente de atorvastatina, cerivastatina, compactina, dalvastatina, dihidrocompactina, fluindostatina, fluvastatina, lovastatina,
20 pitavastatina, mevastatina, pravastatina, rivastatina, simvastatina, y velostatina o, en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Los inhibidores preferidos de reductasa de HMG-Co-A son aquellos agentes que han sido comercializados, siendo los más
25 preferidos la fluvastatina y pitavastatina o, en cada caso, una

126

sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La interrupción de la degradación enzimática de la angiotensina I a la angiotensina II con los inhibidores denominados ACE (también denominados inhibidores de enzima de conversión de angiotensina) son una variable exitosa para la regulación de la presión sanguínea y por lo tanto, también tiene disponibles métodos terapéuticos para el tratamiento de la enfermedad congestiva del corazón.

La clase de inhibidores ACE comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención a los compuestos que son seleccionados del grupo consistente de alacepril, benazepril, benazeprilat, captopril, ceronapril, cilazapril, delapril, enalapril, enaprilat, fosinopril, imidapril, lisinopril, moveltropil, perindopril, quinapril, ramipril, spirapril, temocapril y transolapril, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, respectivamente.

Los inhibidores de ACE preferidos son aquellos agentes que han sido comercializados, los más preferidos son benazepril y enalapril.

La clase de CCBs comprende esencialmente dihidropiridinas (DHPs) y compuestos que no son DHPs tales el tipo de diltiazem y el tipo de verapamil de los CCBs.

Un CCB útil en dicha combinación preferentemente es el DHP representativo seleccionado del grupo consistente de amlodipina, felodipina, riosidina, isradipina, lacidipina,

sintasa de esteroides o no de esteroides de aldosterona, siendo los más preferidos.

Se le da preferencia a los inhibidores de sintasa de aldosterona que se consiguen comercialmente, o aquellos
5 inhibidores de sintasa de aldosterona que han sido aprobados por las autoridades de salud.

La clase de inhibidores de sintasa de aldosterona comprende compuestos que tienen diferentes características estructurales. Por ejemplo, se puede hacer mención a los
10 compuestos que son seleccionados del grupo consistente de anastrozol inhibidores de aromatasa que no son esteroides, fadrozol (que incluyen el enantiómero (+)- del mismo), así como exemestano inhibidor de aromatasa de esteroides, o en cada caso, en donde sea aplicable, o una sal farmacéuticamente
15 aceptable del mismo.

El inhibidor de sintasa de aldosterona que no es de esteroides más preferido es el enantiómero (+)- del clorhidrato de fadrozol (Patentes Norteamericanas Nos. 4617307 y 4889861).

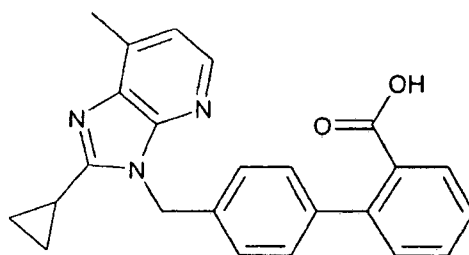
20 Un antagonista preferido de aldosterona que es de esteroides es el eplerenona o spironolactona.

Una enzima de conversión de angiotensina dual/inhibidor de endopeptidasa neutral (ACE/NEP) es, por ejemplo, el omapatrilato (Patente Europea EP 629627), fasidotril o
25 fasidotrilato, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un antagonista de endotelina preferido es, por ejemplo, bosetan (Patente Europea EP 526708 A), además el tezosentan (Documento WO 96/19459), o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

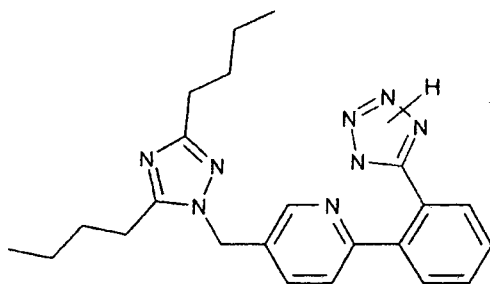
5 Los bloqueadores del receptor de angiotensina II adecuados pueden ser empleados en la combinación de la presente invención que incluye antagonistas del receptor AT₁ que tiene diferentes características estructurales, los preferidos son aquellos que tienen estructuras que no son peptídicas. Por
10 ejemplo, se pueden mencionar los compuestos que son seleccionados del grupo consistente de valsartan (Patente Europea EP 443983), losartan (Patente Europea EP 253310), candesartan (Patente Europea EP 459136), eprosartan (Patente Europea EP 403159), irbesartan (Patente Europea EP 454511),
15 olmesartan (Patente Europea EP 503785), tasosartan (Patente Europea EP 539086), telmisartan (Patente Europea EP 522314), el compuesto con la designación E-4177 de la fórmula

20



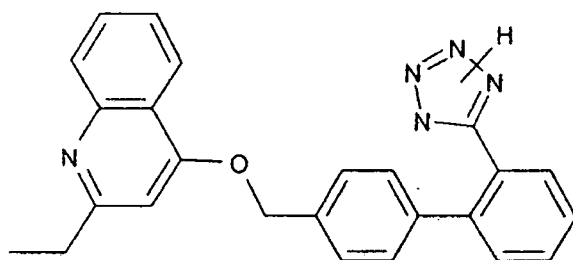
el compuesto con la designación SC-52458 de la siguiente
25 fórmula

130



5

y el compuesto con la designación del compuesto ZD-8731 de la fórmula



10

o en cada caso, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Los antagonistas del receptor AT_1 preferidos son aquellos agentes que han alcanzado el mercado, y los más preferidos son valsartan, o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Un diurético, por ejemplo, derivado de tiazida seleccionado del grupo consistente de clorotiazida, metilclotiazida, 20 clorotalidon y especialmente clorhidrotiazida.

Preferentemente, las cantidades terapéuticamente efectivas en conjunto de los agentes activos de acuerdo con la combinación de la presente invención pueden ser administrada simultáneamente o de manera consecutiva en cualquier orden, 25 por separado o en una combinación fija.

131

La estructura de los agentes activos identificados por los genéricos o las marcas comerciales pueden ser tomados de la edición actual del compendio estándar ver "Índice de Merck" o de las bases de datos, por ejemplo, la Patente Internacional (por ejemplo, IMS World Publications). El contenido correspondiente del mismo es incorporado a la presente descripción como referencia. Cualquier persona experta en la técnica tiene la capacidad completa para identificar los agentes activos, y basados en estas referencias, de una manera similar están posibilitados para manufacturar y probar las indicaciones farmacéuticas y propiedades en modelos de prueba estándar, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Los ingredientes activos correspondientes o sales farmacéuticamente aceptables del mismo también pueden ser utilizados en la forma de un solvato, tal como hidrato, o incluyendo otros solventes, usados para la precipitación o cristalización.

Los compuestos para ser combinados pueden estar presentes como sales farmacéuticamente aceptables, si estos compuestos tienen, por ejemplo, por lo menos un centro básico, ellos pueden formar sales de adición ácida. Las sales de adición ácida correspondientes también pueden ser formadas teniendo, si se desea, un centro básico presente adicionalmente. Los compuestos que tienen un grupo ácido (por ejemplo, COOH) también pueden formar sales con las bases.

32

En una variación de los mismos, la presente invención se relaciona también con el producto farmacéutico en la forma de un "equipo de partes", por ejemplo, en el sentido de que los componentes van a ser combinados de acuerdo con la presente invención pueden ser dosificados independientemente o mediante el uso de combinaciones fijadas diferentes con cantidades distinguidas de los componentes, por ejemplo, simultáneamente o en momentos diferentes. Las partes del equipo de partes pueden entonces, por ejemplo, ser administradas simultáneamente o cronológicamente escalonadas, eso es en puntos de tiempo diferentes y con intervalos de tiempo iguales o diferentes para cualquier parte del equipo de partes. Preferentemente, los intervalos de tiempo son seleccionados, de modo que el efecto en la enfermedad o padecimiento tratados en el uso combinado de las partes es más grande que el efecto que se podría obtener mediante el uso de solamente cualquiera de los componentes.

Además, la presente invención se refiere a un paquete comercial (producto farmacéutico) que comprende la combinación de acuerdo con la presente invención junto con instrucciones para el uso simultáneo, separado o consecutivo.

La dosificación de las formas de cristal de acuerdo con la presente invención y/o, preferentemente, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica

correspondiente, puede depender de varios factores, tales como el modo de aplicación, especies, edad y/o condición individual. Por ejemplo, las dosis que van a ser administradas a los animales de sangre caliente incluyendo el hombre, de aproximadamente 75 kg de peso corporal, especialmente la dosis efectiva para la inhibición de la actividad de renina, por ejemplo, para bajar la presión sanguínea, son de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 3 g, preferentemente de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g, por ejemplo, de 20 a 600 mg/persona/día, basados en la base libre de aliskiren, preferentemente divididas preferentemente de 1 a 4 dosis simples que pueden, por ejemplo, ser del mismo tamaño. Generalmente, los niños reciben aproximadamente la mitad de la dosis de los adultos. La dosis necesaria por cada individuo puede ser monitoreada, por ejemplo, midiendo la concentración en el suero del ingrediente activo, y ajustadas a un nivel óptimo.

Las dosis simples comprenden, por ejemplo, 75 mg, 150 mg ó 300 mg por paciente adulto basados en la base libre de aliskiren.

La presente invención también se refiere a una preparación farmacéutica que comprende la forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o, preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación

farmacéutica correspondiente, y uno o más materiales de vehículo farmacéuticamente aceptable, especialmente útiles en un proceso adecuado para la manufactura en gran escala de las formas sólidas de dosificación oral.

5 Por lo tanto, la presente invención se refiere especialmente a una forma sólida de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, en donde el ingrediente activo (calculado como base libre de aliskiren) es
10 presentado en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral, ya sea dependiente o no dependiente de cualquier recubrimiento o material de cápsula utilizado.

Si no es dependiente de cualquier recubrimiento o cápsula
15 utilizados, el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 48% en peso basada en el peso total de la forma de dosificación oral. Si depende de cualquier recubrimiento o cápsula utilizado, el ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% en peso basado en el peso total de la
20 forma de dosificación oral.

En una modalidad preferida de la presente invención, el ingrediente activo está presente en una cantidad en un rango del 46% al 60% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

25 En otra modalidad preferida de la presente invención, el

ingrediente activo está presente en una cantidad de más del 46% hasta el 56% en peso basado en el peso total de la forma de dosificación oral.

En una forma sólida de dosificación oral de acuerdo con la presente invención, en donde el ingrediente activo consiste completamente de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención y/o, preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, se prefiere si este ingrediente activo está presente en una cantidad en un rango de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 600 mg (preferentemente hasta aproximadamente 300 mg) de la base libre de la forma de unidad de dosificación.

En una modalidad adicional preferida de la presente invención, la dosificación está presente en una cantidad de aproximadamente 83, aproximadamente 166, aproximadamente 332 o aproximadamente 663 mg por unidad de forma de dosificación, basados en la sal de hemifumarato de aliskiren.

Las formas sólidas de dosificación oral preferidas de acuerdo con la presente invención proporcionan la administración del ingrediente activo en una forma oral más pequeña que lo que fue hasta la fecha posible para una dosis unitaria determinada del agente activo. Además, para las formas de dosificación oral obtenidas son estables, tanto para el

26

proceso de producción como durante el almacenamiento, por ejemplo, por aproximadamente 2 años en un empaque convencional, por ejemplo, empaques de burbujas de aluminio sellados.

5 El término "cantidad efectiva" o "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del ingrediente activo o agente que tiene o reduce el proceso del padecimiento que está siendo tratado o el cual cura de otra manera completa o parcialmente o actúa de otra manera de una mejora en el padecimiento.

10 Una forma sólida de dosificación oral comprende una cápsula o más preferentemente una tableta o una tableta recubierta con una película.

Una forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende materiales de vehículos farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, aditivos o excipientes que son adecuados para la preparación de la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención. Las ayudas de elaboración de tabletas, generalmente utilizadas en la formulación de tabletas pueden ser utilizadas y

15 se hace referencia a la literatura extensa sobre la materia, ver en particular, el libro "Lexikon der Hilfsstoffe" de Fiedler (léxico de adyuvantes) 6ª Edición, ECV Aulendorf 2002, el cual está incorporado a la presente descripción como referencia. Estos incluyen, pero no están limitados a rellenos, enlazadores,

20 desintegrantes, lubricantes, agente de deslizamiento, agentes

25

de estabilización, rellenos o diluyentes, tensioactivos, formadores de película, suavizantes, pigmentos y similares.

En una modalidad preferida, una forma sólida de dosificación oral de acuerdo con la presente invención
5 comprende como aditivo un relleno.

En una modalidad preferida la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como un aditivo, además de un relleno, un desintegrante.

En una modalidad preferida la forma de dosificación oral
10 sólida de acuerdo con la presente invención comprende como un aditivo, además de un relleno y un desintegrante, un lubricante.

En una modalidad preferida la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como
15 un aditivo, además de un relleno, un desintegrante y un lubricante un agente de deslizamiento.

En una modalidad preferida la forma de dosificación oral sólida de acuerdo con la presente invención comprende como un aditivo, además de un relleno, un desintegrante, un
20 lubricante y un agente de deslizamiento, un enlazador.

Como rellenos se podrá hacer mención particular a los almidones, por ejemplo, almidón de papa, almidón de trigo, almidón de maíz, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, hidroxipropil metil celulosa (HPMC) y preferentemente, celulosa
25 microcristalina, por ejemplo, los productos que se consiguen

bajo las marcas comerciales registradas AVICEL, FILTRAK, HEWETEN ó PHARMACEL.

Como enlazadores para la granulación húmeda, se puede hacer mención particular de la polivinilpirrolidona (PVP), por ejemplo, PVP K 30, HPMC, por ejemplo, grados de viscosidad de 3 ó 6 cps, y polietilénglicoles (PEG), por ejemplo, PEG 4000. Un enlazador más preferido es el PVP K 30.

Como desintegrantes se puede hacer una mención particular al calcio de carboximetilcelulosa (CMC-Ca), sodio de carboximetilcelulosa (CMC-Na), PVP reticulado (por ejemplo, CROSPVIDONA, POLIPLASDONA ó KOLLIDON XL), ácido algínico, alginato de sodio y goma guar, más preferentemente PVP reticulado (CROSPVIDONA), CMC reticulado (Ac-Di-Sol), carboximetilalmidón-Na (PRIMOJEL y EXPLOTAB). Un desintegrante más preferido es CROSPVIDONA.

Como agente de deslizamiento se puede mencionar en particular el sílice coloidal, tal como dióxido de silicón coloidal, por ejemplo, AEROSIL, trisilicato de magnesio (Mg), celulosa pulverizada, almidón, talco y fosfato de calcio tribásico o combinaciones de estos con rellenos o enlazadores, por ejemplo, celulosa microcristalina silicificada (PROSOLV). Un agente de deslizamiento muy preferido es el dióxido de silicón coloidal (por ejemplo, AEROSIL 200).

Como rellenos o diluyentes se puede mencionar el azúcar de repostería, azúcar que se puede comprimir,



dextratos, dextrina, dextrosa, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, en particular, que tiene una densidad de aproximadamente 0.45 g/cm^3 , por ejemplo, AVICEL, celulosa pulverizada, sorbitol, sacarosa y talco. El rellenedor más
5 preferido es la celulosa microcristalina.

Como lubricantes se pueden mencionar, en particular, el estearato de magnesio, aluminio (Al) o estearato de calcio, PEG 4000 a 8000 y talco, el aceite de ricino hidrogenado, ácido esteárico y sales de los mismos, ésteres de glicerol, Na-
10 estearilfumarato, aceite de semilla de algodón hidrogenada y otros. El lubricante más preferido es el estearato de magnesio.

Los aditivos que van a ser utilizados como materiales de recubrimiento de película comprenden polímeros, tales como HPMC, PEG, PVP, copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de
15 vinilo (PVP-VA), alcohol polivinílico (PVA), y azúcar como formadores de película. Un material de recubrimiento más preferido es el HPMC, especialmente el HPMC 3 cps (la cantidad preferida es de 5 a 6 mg/cm^2), y las mezclas de los mismos con aditivos adicionales, por ejemplo, los que se
20 consiguen bajo la marca registrada de OPADRY. Los aditivos adicionales comprenden pigmentos, tintes, lacas, los más preferidos son el TiO_2 y los óxidos de hierro, agentes antipegajosidad similares al talco y suavizantes como PEG 3350, 4000, 6000, 8000 u otros. Los aditivos más preferidos son
25 el talco y el PEG 4000.

140

La presente invención de manera similar se relaciona con una forma sólida de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención y/o, preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, como un ingrediente activo, y un rellenedor como un aditivo (el material de vehículo farmacéuticamente aceptable). Los aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, enlazadores, desintegrantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, agentes de estabilización, diluyentes, tensioactivos, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antipegajosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y los aditivos adicionales preferentemente son aquellos que se definieron con anterioridad.

De manera similar la presente invención se refiere a una forma sólida de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención y/o, preferentemente una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) de la misma durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, como un ingrediente activo, y un rellenedor y un desintegrante como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, enlazadores, lubricantes,

M1

agentes de deslizamiento, agentes de estabilización, diluyentes, tensioactivos, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes anti-pegajosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y los aditivos adicionales preferentemente son aquellos que se definieron anteriormente.

De un modo similar la presente invención se refiere a una forma sólida de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o, preferentemente, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, como un ingrediente activo, y un rellenedor, un desintegrante y un lubricante como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, enlazadores, agentes de deslizamiento, agentes de estabilización, diluyentes, tensioactivos, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antipegajosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y los aditivos adicionales preferentemente son los que se definieron con anterioridad.

De un modo similar, la presente invención se refiere a una forma sólida de dosificación oral que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o, preferentemente, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica

correspondiente, como un ingrediente activo, y un rellenedor, un desintegrante, un lubricante y un agente de deslizamiento como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, enlazadores, agentes de estabilización, diluyentes, 5 tensioactivos, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes antipegajosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y los aditivos adicionales preferentemente son los que se definieron con anterioridad.

De un modo similar, la presente invención se refiere a una 10 forma sólida de dosificación oral que comprende una forma de cristal de acuerdo con la presente invención, y/o, preferentemente y, una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, 15 como un ingrediente activo, y un rellenedor, un desintegrante, un lubricante, un agente de deslizamiento y un enlazador como aditivos. Los aditivos adicionales incluyen, pero no están limitados a, agentes de estabilización, diluyentes, tensioactivos, formadores de película, pigmentos, suavizantes y agentes 20 antipegajosidad y similares. Las cantidades del ingrediente activo y los aditivos adicionales preferentemente son los que se definieron con anterioridad.

Uno o más de estos aditivos pueden ser seleccionados y utilizados por un experto en la técnica con respecto a las 25 propiedades deseadas particulares de la forma sólida de

143

dosificación oral por la experimentación de rutina y sin ninguna carga adicional indebida.

La cantidad de cada tipo de aditivo empleado, por ejemplo, agente de deslizamiento, enlazador, desintegrante, rellenedor o diluyente y lubricante o recubrimiento de película puede variar dentro de los rangos convencionales en la técnica. Por lo tanto, por ejemplo, la cantidad de lubricante puede variar dentro de un rango de 0.2% al 5% en peso, en particular, para el estearato de magnesio del 0.5% al 2.0% en peso, por ejemplo, del 0.8% al 1.5% en peso; la cantidad del enlazador puede variar dentro de un rango de 0% a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, de 3% a 4% en peso; la cantidad de desintegrante puede variar dentro de un rango de 0% a aproximadamente 20% en peso, por ejemplo, del 13.5% al 16% en peso; la cantidad de rellenedor o diluyente puede variar dentro de un rango de 0% a aproximadamente 80% en peso, por ejemplo, de 20% a 32% en peso; mientras que la cantidad del agente de deslizamiento puede variar dentro de un rango de aproximadamente el 0% a aproximadamente el 5% en peso, por ejemplo, del 0.4% al 0.6% en peso; y la cantidad del recubrimiento de película puede variar dentro de un rango de 0 a 20 mg/cm², por ejemplo, de 4 a 7 mg/cm².

Es una característica de la forma sólida de dosificación oral preferida que contiene solamente una cantidad relativamente pequeña de aditivos en comparación con el

contenido alto 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 determinada puede ser de

5 aproximadamente 60% o menor en peso basado en el peso total de la forma sólida de dosificación oral, más particularmente de aproximadamente 54% o menor. Preferentemente, el contenido de aditivos se encuentra en un rango de aproximadamente el 35% al 55% en peso, más particularmente, el contenido de

10 aditivo se encuentra en un rango de aproximadamente el 50% a aproximadamente el 52% en peso.

Una cantidad preferida de rellenedor, especialmente de celulosa microcristalina, se encuentra en un rango de aproximadamente el 20% al 32% en peso por forma de

15 dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de enlazador, especialmente de PVP K 30, se encuentra en un rango de aproximadamente el 3% al 4% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de desintegrante, especialmente

20 CROSPOLIDONA, se encuentra en un rango de aproximadamente el 13.5% al 15% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de agente de deslizamiento, especialmente el dióxido de silicón coloidal, se encuentra en un

25 rango de aproximadamente el 0.4% al 0.6% en peso por forma

de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de un lubricante, especialmente estearato de magnesio, se encuentra en un rango de aproximadamente el 0.8% al 1.5% en peso por forma de dosificación unitaria.

Una cantidad preferida de recubrimiento de película, especialmente HPMC de 3 cps, se encuentra en un rango de aproximadamente de 4 a 7 mg/cm² por forma de dosificación unitaria.

10 Las cantidades preferidas de aliskiren y los aditivos se muestran además en los Ejemplos ilustrativos.

Las cantidades absolutas de cada aditivo y las cantidades relativas a los otros aditivos dependen de manera similar de las propiedades deseadas de la forma sólida de dosificación oral y también pueden ser seleccionadas por un experto en la técnica mediante la experimentación de rutina sin una carga indebida. Por ejemplo, la forma sólida de dosificación oral puede ser seleccionada para que exhiba la liberación acelerada y/o demorada del agente activo con o sin un control cuantitativo de la liberación del agente activo.

20 Por lo tanto, en donde se desea una liberación acelerada un desintegrante tal como PVP reticulado, por ejemplo, los productos que se consiguen bajo las marcas comerciales registradas POLIPLASDONA XL o KOLLIDON CL, en particular, 25 que tienen un peso molecular que excede de 1,000,000, más

146

particularmente, que tienen una distribución de tamaño de partícula menor de 400 micras o, preferentemente, menor de 74 micras, o que comprende aditivos reactivos (mezclas efervescentes) que efectúan la desintegración rápida de la

5 tableta en la presencia de agua, por ejemplo, las tabletas denominadas efervescentes que contienen un ácido en forma sólida, generalmente, ácido cítrico, el cual actúa en el agua en una base que contiene dióxido de carbono combinado químicamente, por ejemplo, carbonato de hidrógeno sódico o

10 carbonato de sodio, y libera dióxido de carbono.

Mientras que si se desea una liberación demorada se puede emplear la tecnología de recubrimiento para el microparticulado (por ejemplo, gránulos, minitabledas), sistemas de matriz de cera, tabletas de matriz de polímero o

15 recubrimientos de polímero u otras tecnologías convencionales en la técnica.

El control cuantitativo de la liberación del agente activo puede ser logrado mediante técnicas convencionales conocidas en el arte. Dichas formas de dosificación son conocidas como

20 sistemas osmóticos orales (por ejemplo, OROS), tabletas recubiertas, tabletas de matriz, tabletas recubiertas con prensa, tabletas de capas múltiples y similares.

En una forma sólida de dosificación oral en donde el agente activo consiste de una forma de cristal de acuerdo con la

25 presente invención, y/o, preferentemente, una forma que se

147

puede obtener (especialmente obtenida) del mismo durante el proceso de manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente, o una combinación de aliskiren con otros ingredientes farmacéuticamente activos, los aditivos preferidos son celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa, PVP reticulado, PVP, PEG, CMC-Na o CMC-CA, estearato de magnesio, estearato de calcio o estearato de aluminio, sílice coloidal anhidro, talco, dióxido de titanio y pigmentos de óxido de hierro. Las cantidades del aditivo empleadas dependerán de cuanto agente activo va a ser utilizado. El estearato, por ejemplo, estearato de magnesio preferentemente es empleado en cantidades del 0.8% al 1.5% en peso. Mientras que el sílice preferentemente es empleado en una cantidad de 0.4% a 0.6% en peso.

La cantidad de aliskiren en la forma de hemifumarato del mismo dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria sin recubrir, preferentemente, de aproximadamente 83 mg a aproximadamente 663 mg, más preferentemente, la cantidad de hemifumarato de aliskiren es de aproximadamente 83, aproximadamente 166 o aproximadamente 332 mg por forma de dosificación unitaria.

La cantidad del enlazador dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria sin recubrir es preferentemente del 2% al 5%, y más preferentemente del 3% al 4% en peso por forma de dosificación unitaria.

148

La cantidad del desintegrante dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria sin recubrir es preferentemente del 0% al 20%, y más preferentemente del 13.5% al 16% en peso por forma de dosificación unitaria.

- 5 La cantidad del agente de deslizamiento dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria sin recubrir es preferentemente del 0% al 5%, y más preferentemente del 0.4% al 0.6% en peso por forma de dosificación unitaria.

- 10 La cantidad del lubricante dentro del peso total de la forma de dosificación unitaria sin recubrir es preferentemente del 0.2% al 5%, y más preferentemente del 0.8% al 1.5% de estearato de magnesio en peso por forma de dosificación unitaria.

- 15 Una cantidad preferida de recubrimiento de película, especialmente HPMC de 3 cps, es de aproximadamente 4 a aproximadamente 7 mg/cm^2 por forma de dosificación unitaria.

- 20 La proporción de peso del aliskiren con el enlazador preferentemente se encuentra en un rango de aproximadamente 8:1 a aproximadamente 25:1, más preferentemente de aproximadamente 11:1 a aproximadamente 15:1. Aún más preferentemente, la proporción de peso es de aproximadamente 12.5:1.

- 25 La proporción de peso del aliskiren al desintegrante se encuentra en un rango de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 4:1, más preferentemente de aproximadamente 2.5:1 a aproximadamente 3.7:1. Aún más

M9

preferentemente, la proporción de peso es de aproximadamente 3.1:1.

La proporción de peso del aliskiren al agente de deslizamiento preferentemente se encuentra en un rango de aproximadamente 75:1 a aproximadamente 125:1, más preferentemente de aproximadamente 80:1 a aproximadamente 90:1. Aún más preferentemente, la proporción de peso es de aproximadamente 83.3:1.

La proporción de peso del aliskiren al lubricante preferentemente se encuentra en un rango de aproximadamente 25:1 a aproximadamente 63:1, más preferentemente de aproximadamente 30:1 a aproximadamente 50:1. Aún más preferentemente, la proporción de peso es de aproximadamente 30:1.

Las formas sólidas de dosificación oral de acuerdo con la presente invención también pueden ser en la forma de tabletas o pastillas recubiertas con película en cuyo caso la forma sólida de dosificación oral está provista con un recubrimiento generalmente un polímero como HPMC, PVP o similar, azúcar, goma u otro recubrimiento de película completamente convencional en la técnica. Se debe de dirigir la atención a los numerosos métodos conocidos de recubrimiento empleados en la técnica, por ejemplo, recubrimiento por rociado en un lecho fluidificado, por ejemplo, por métodos conocidos utilizando los aparatos que se pueden conseguir en Aeromatic, Glatt, Wurster

150

o Hüttlin, en un recubridor de charola perforado, por ejemplo, mediante los métodos conocidos utilizando el aparato de Accela, Cota, Glatt, Dirham u otros métodos convencionales en la técnica. Los aditivos generalmente utilizados en repostería
5 pueden ser empleados en dichos métodos.

Una modalidad adicional de la presente invención es un proceso para la manufactura de una preparación farmacéutica (especialmente en una forma sólida de dosificación oral) de acuerdo con la presente invención en donde la forma de cristal
10 de acuerdo con la presente invención (especialmente basada en la Modificación A) es mezclada con uno o más materiales de vehículos farmacéuticamente aceptables. Los métodos pueden comprender cualquiera de los métodos de manufactura conocidos en la técnica de las preparaciones farmacéuticas, por
15 ejemplo, incluyendo la granulación húmeda, golpeado, esferonización o cristalización secada por rocío, recubrimiento u otros pasos.

La granulación húmeda de las formas de cristal de acuerdo con la presente invención con excipientes que utilizan agua y/o
20 solución acuosa del enlazador pueden conducir a un cambio en el polimorfismo de la sustancia del fármaco, el cual cambia, por ejemplo, parcialmente a la condición amorfa (indicada por "y/o, preferentemente una forma que se puede obtener (especialmente obtenida) del mismo "durante el proceso de
25 manufactura de una preparación farmacéutica correspondiente",

y puede ocasionar una estabilidad química inferior del producto del fármaco (DP). No obstante, también en estos casos el uso de la forma de cristal de acuerdo con la presente invención como material de partida para la manufactura de la formulación farmacéutica correspondiente es útil, debido que entre otras cosas, el material de partida entonces tiene mayor pureza debido a la cristalización, que puede ser almacenado por un tiempo más largo, puede ser secado mejor, puede ser filtrado mejor después de la precipitación y tiene una mejor morfología para la dosificación y manejo y así sucesivamente.

De cualquier modo, se ha descubierto que la granulación húmeda de una forma de cristal de acuerdo con la presente invención que utiliza una mezcla de solventes orgánicos o una solución de enlazador orgánico es muy provechosa para la manufactura de las formas sólidas de dosificación oral de hemifumarato de aliskiren adecuadas, especialmente en tabletas, que muestran por ejemplo, las siguientes ventajas:

- Dicha granulación húmeda reduce el volumen a granel del hemifumarato de aliskiren durante la granulación;
- Son minimizadas las influencias de un cambio de la calidad de la sustancia del fármaco;
- Puede ser lograda fácilmente una carga alta del fármaco arriba del 46% en peso por forma de dosificación unitaria;
- Es posible la formulación de tabletas con suficiente

152

dureza, resistencia a la friabilidad, tiempo de desintegración, índices de disolución, etc;

- La tendencia a pegarse o un flujo pobre de la sustancia del fármaco es reducido a un mínimo;
- 5 • Es logrado un proceso de manufactura robusto del DP;
- Se logra la escalación de la formulación y proceso resultante en un funcionamiento DP que se puede reproducir; y
- Se logra una estabilidad suficiente para la vida en el
- 10 almacén.

Los excipientes pueden ser distribuidos parcialmente en la fase interior (granular) y parcialmente en la fase exterior, el cual es el caso en la invención descrita. La celulosa microcristalina (rellenador) y CROSPVIDONA (desintegrante)

15 están parcialmente en la parte interior y parcialmente en la fase exterior, PVP K 30 (enlazador) solamente es parte de la fase interior, estando el enlazador durante la granulación mientras que el dióxido de silicón coloidal (agente de deslizamiento), y el estearato de magnesio (lubricante) son solamente parte de la

20 fase exterior.

Los excipientes de la fase interior, por ejemplo, rellénador, enlazador y desintegrante, y la sustancia del fármaco son mezclados y granulados con una solución etanólica del enlazador y etanol adicional. El granulado, secado y colado. La

25 fase exterior que contiene, por ejemplo, el desintegrante, el

153

rellenador, el agente de deslizamiento y el lubricante, es colado con el granulado seco y mezclado. La mezcla es comprimida en tabletas. Los núcleos pueden ser recubiertos opcionalmente con un recubrimiento de película.

- 5 La fase de granulado es definida como la fase interior, los excipientes agregados al granulado son definidos como la fase exterior de la mezcla de la tableta.

De un modo similar la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de formas sólidas de dosificación oral como se describieron anteriormente. Dichas formas sólidas de dosificación oral pueden ser producidas trabajando los componentes como aquí se definen anteriormente en las cantidades apropiadas, para formar las formas de dosificación unitaria.

10

- 15 Por consiguiente, la presente invención proporciona un proceso para la manufactura de una forma sólida de dosificación oral de la presente invención:

1) mezclar una forma de cristal de acuerdo con la presente invención y aditivos y granular dichos componentes en un líquido de granulación;

20

2) secar un granulado resultante;

3) mezclar el granulado seco con los excipientes de la fase exterior;

4) comprimir la mezcla resultante para formar la dosificación oral sólida como una tableta de núcleo; y

25

SM

5) opcionalmente recubrir el núcleo resultante de la tableta para producir una tableta recubierta con película.

Preferentemente, los aditivos del paso (1) son seleccionados de un rellenedor, un desintegrante y un
5 enlazador; y los excipientes de la fase exterior en el paso (3) son seleccionados de un rellenedor, un desintegrante, un lubricante y un agente de deslizamiento.

El líquido de granulación puede ser etanol, una mezcla de etanol y agua, una mezcla de etanol, agua e isopropanol, o una
10 solución de PVP en las mezclas anteriormente mencionadas. Una mezcla preferida de etanol y agua se encuentra en un rango de aproximadamente 50/50 hasta aproximadamente 99/1 (% p/p), más preferentemente de aproximadamente 94/6 (% p/p). Una mezcla de etanol, agua e isopropanol preferida se
15 encuentra en un rango de aproximadamente 45/45/5 hasta aproximadamente 98/1/1 (% p/p/p), y más preferentemente de aproximadamente 88.5/5.5/6.0 hasta aproximadamente 91.5/4.5/4.0 (% p/p/p). Una concentración preferida del PVP en las mezclas mencionadas anteriormente se encuentra en un
20 rango de aproximadamente el 5% a aproximadamente el 30% en peso, preferentemente de aproximadamente el 15% a aproximadamente el 25%, y más preferentemente de aproximadamente el 16% a aproximadamente el 22%.

La atención se dirige a numerosos métodos conocidos de
25 granulación, secado y mezcla empleados en la técnica, por

155

ejemplo, la granulación rociada en un lecho fluidificado, granulación húmeda en un aislador de alto corte, granulación derretida, secado en un secador de lecho fluidificado, mezcla en un mezclador o tambor de caída libre, comprimiendola en
5 tabletas en un solo golpe o en una prensa de tabletas rotatoria.

La manufactura del granulado puede ser realizada en un equipo estándar adecuado para los procesos de granulación orgánica. La manufactura de la mezcla final y la compresión de las tabletas también puede ser realizada en el equipo estándar.

10 Por ejemplo, el paso (1) puede ser llevado a cabo mediante un granulador de alto corte, por ejemplo, el Collette Gral; el paso (2) puede ser realizado en un secador de lecho fluidificado; el paso (3) puede ser llevado a cabo mediante un mezclador de caída libre (por ejemplo, un mezclador de
15 contenedores, un mezclador de tambor); y el paso (4) se puede llevar a cabo utilizando un método de compresión seca, por ejemplo, una prensa de tabletas rotatoria.

Como se describió anteriormente, las tabletas de núcleo pueden entonces ser opcionalmente recubiertas con película.

20 Debido a la alta higroscopicidad y la sensibilidad al agua de las formas de cristal de la presente invención con respecto a los cambios en el polimorfismo, el uso del agua tendrá que ser preferentemente evitado con el objeto de evitar que la sustancia de la droga cambie en su polimorfismo por las
25 razones manifestadas anteriormente (estado amorfo, estabilidad

15b

química inferior). Una solución para dicho problema es aplicar un proceso de recubrimiento de película orgánica.

Se ha descubierto que un proceso de recubrimiento de película acuosa que utiliza una composición de recubrimiento de película estándar puede ser aplicado a las tabletas del núcleo de aliskiren sin cambios adicionales en el polimorfismo.

El recubrimiento de película preferentemente consiste de HPMC como el polímero, pigmentos de óxido de hierro, dióxido de titanio como agentes colorantes, PEG como suavizante y talco como un agente antipegajosidad. El uso del agente colorante y los tintes puede servir para mejorar la apariencia así como para identificar las composiciones. Otros tintes adecuados para uso generalmente incluyen carotinoides, clorofila y lacas.

Las condiciones del recubrimiento de película tienen que asegurar que los núcleos de la tableta no asimilen cantidades considerables de humedad y que la sustancia del fármaco dentro de las tabletas no quede cercanamente en contacto con las gotitas de agua. Esto es logrado por un parámetro de los ajustes del proceso que reduce la cantidad de humedad la cual llega a caer sobre los núcleos de las tabletas.

Las formas sólidas de dosificación oral de la presente invención son útiles para disminuir la presión sanguínea, ya sea sistólica o diastólica o ambas, y/o además para el tratamiento de cualquiera de una o más de las otras

15X

enfermedades/padecimientos mencionados en la presente descripción.

De un modo similar, la presente invención se relaciona con un método para el tratamiento de la hipertensión (ya sea
5 maligna, esencial, reno-vascular, diabética, sistólica aislada de otro tipo secundario), y/o cualquiera de una o más de las otras enfermedades/padecimientos aquí mencionados.

En la presente solicitud los términos "composición (farmacéutica)" y "formulación (farmacéutica)" tienen el mismo
10 significado.

La invención se refiere especialmente a las modalidades proporcionadas en las reivindicaciones, especialmente en las reivindicaciones dependientes. Por lo tanto, las reivindicaciones están incorporadas a la presente descripción como referencia.

15 La invención en particular se refiere a las formas de cristal y las formulaciones farmacéuticas proporcionadas en los Ejemplos, especialmente a la Modificación A y las formulaciones farmacéuticas que la comprenden como se menciona en los Ejemplos.

20 La presente invención es ilustrada en particular por los ejemplos y también se refiere a las nuevas formas de cristal mencionadas en los ejemplos y su uso y a métodos para la preparación de los mismos.

Los ejemplos siguientes sirven para ilustrar la invención
25 sin limitar la invención en modo alguno el "SPP 100" es

158

aliskiren, al hemifumarato del mismo también nos referimos ocasionalmente como una sustancia del fármaco (DS). El etanol ALI es un etanol de grado técnico.

DSC = Calorimetría de Exploración Diferencial

5 TG = TGA = termogravimetría (Análisis)

XRPD = Difracción de Polvo de Rayos X

Tabla 1: Tabla de métodos y condiciones utilizadas (si no se han mencionado de otra manera)

10	Método-TG	
	Instrumento	TGA851e Mettler Toledo STAR System
	Flujo de Nitrógeno	50 ml/min
15	Método-DSC	
	Instrumento	Perkin Elmer, Pyris
	Flujo de Nitrógeno	20 ml/min
	Método-XRPD	
	Instrumento	X1 a XDS2000; Scintag INC
	Irradiación	CuK α (45 kV, 40 mA)
	División de divergencia	3 mm y 2 mm
	División de medición	0.3 mm y 0.2 mm
	Cortador	0.02 grados
	Modalidad de exploración	Reflejo
20	Tipo de exploración	Exploración continua
	Índice de exploración	0.5/min (valor 2 Teta)
	Rango de exploración	2° a 40° (valor 2 Teta)
	Método-IR	
	Instrumento	FT-IR Bruker IFS-55
	Detector	TGS
	Modalidad de exploración	Transmisión
	Tipo de exploración	Exploración de pasos
	Rango de exploración	2° a 40° (valor 2 Teta)
	Método-IR	
25	Instrumento	FT-IR Bruker IFS-55
	Detector	TGS
	Modalidad de exploración	Transmisión
	Rango de Exploración	4000 cm ⁻¹ - 400 cm ⁻¹
	Técnica	Nujol entre dos placas KBr y el disco KBr
	RAMAN	
	Instrumento	Bruker IFS 100S
	Microcalorimetría	
	Instrumento	Monitor de Actividad Térmica, Thermometrics, Järvalla, Suecia
	Microscopio	
	Instrumento	Jeol JSM 6300

159

Ejemplo 1: Cristal de la Modificación A (también denominado Forma A)

Se disuelven 40 mg de SPP100 básico en 51 g de etanol ALI. Se agrega en forma de gotas una solución de ácido
5 fumárico en etanol ALI (2 g/46 g) a una temperatura de 35°C, y luego se agrega en forma de gotas a temperatura ambiente a la base en 20 minutos. La solución es calentada y una parte del etanol es destilada hasta que se ha alcanzado una proporción de SPP/EtOH 1/.09. Entonces, se agregan 30 g de acetonitrilo a
10 una temperatura de 50°C con 1.7 g de etanol para ajustar la proporción de EtOH/CH₃CN a 40/60. Se agregan 98 g adicionales de acetonitrilo en T>37°C para alcanzar la proporción CH₃CN/EtOH 87/13. La solución es sembrada a una temperatura de 37°C con 0.5 ml de SPP100 modificación A en
15 suspensión (obtenida por ejemplo, de la equilibración de los experimentos como en el Ejemplo 10 f) (iv)) y es enfriada de 37°C a 17°C en 200 minutos. La suspensión es agitada durante 20 minutos y luego calentada de 17°C a 37°C en 40 minutos, y agitada durante 10 minutos. La suspensión es enfriada de 37°C
20 a 17°C durante 200 minutos, agitada durante 20 minutos y calentada de 17°C a 37°C en 40 minutos. Después de 10 minutos bajo agitación la suspensión es enfriada a 22°C en 200 minutos y agitada durante 20 minutos. La suspensión es destilada y se agregan 115 g de CH₃CN a una temperatura de
25 20°C. La suspensión es enfriada a una temperatura de 3°C

160

durante 180 minutos y filtrada. El sólido es lavado con una porción del licor madre para obtener la Modificación del Cristal A del hemifumarato de aliskiren.

Caracterización:

- 5 La forma es un producto seco de la forma solvatada S_A obtenida en mezclas de acetonitrilo/etanol (Ejemplo 2).

a) Estudios de Calorimetría de Exploración Diferencial (DSC):

Influencia del índice de calentamiento

Tabla 2:

10

Modificación A	Instrumento: Mettler Toledo DSC822e (Nr. 17-1), índice de calentamiento 10 K/min		
		Fusión (°C)	Entalpía (J/g)
Valor Promedio:	X = 6	96.6	29

15

De acuerdo con el índice de calentamiento aplicado, la presencia de un evento térmico adicional puede ser observada en aproximadamente 60°C correspondientes a la transición al vidrio. La presencia de la parte amorfa en la modificación A también es observada por la difracción de polvo de Rayos X (XRPD) (calculada en aproximadamente 50%).

b) Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

20

Un lote de la Modificación A muestra un patrón de Rayos X con los siguientes picos (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 1): Picos (°2Teta): 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 y 17.9, por ejemplo, con mayor detalle 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1. Por ejemplo, el lote muestra el patrón de difracción de Rayos X

25

161

proporcionado en la figura 1.

c) Estudio de Difracción de Polvo de Rayos X de la Modificación A en Diferentes Humedades Relativas (RH)

El objetivo es evaluar la influencia de las condiciones de almacenamiento en la forma cristalina del hemifumarato de SPP100. Para este propósito, se han realizado dos experimentos diferentes. El primero consiste en someter el hemifumarato SPP100 modificación A a un flujo de nitrógeno y registrar en diferentes tiempos el patrón XRPD correspondiente. Durante el segundo experimento, la influencia de la humedad relativa en la modificación A cristalina es determinada por la medición XRPD. Los resultados correspondientes han sido resumidos en las siguientes tablas.

(i) Tabla 3: Almacenamiento Bajo un Flujo de Nitrógeno

15

Tiempo (hora)	0.00	2.25	4.53	7.80	13.10	14.75
XRPD	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A	Mod A
Cambio	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna	ninguna

Comentarios: No se observó cambio alguno de la modificación durante el almacenamiento bajo flujo de nitrógeno.

(ii) Tabla 4: Influencia de la Humedad Relativa
Modificación A

25

162

Tiempo (h)	0	2.55	5.01	7.4	9.8	24.23	26.86	32.51	47.6	143.9
RH (%)	0%*	10%	25%	35%	45%	45%	60%	70%	70%	70%
XRPD	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod	Mod
	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

5 Comentarios: No se observó variación importante.

Ejemplo 2: Solvato S_A (también denominado Forma de Cristal E):

La forma solvatada de la modificación A antes de secarla es obtenida como se describe en el Ejemplo 1 pero la
 10 suspensión (CH₃CN/EtOH 87/13 p/p) no es filtrada.

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

Un lote de Solvato S_A muestra un patrón de difracción de Rayos X con los siguientes picos (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 4): Picos (°2Teta):
 15 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 y 20.7, por ejemplo, con mayor detalle 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6, por ejemplo, un lote muestra el XRPD proporcionado en la figura 4.

20 Ejemplo 3: Modificación B del Cristal (también denominada Forma B)

Esta forma de cristal es obtenida de 150 g de hemifumarato de SPP100 disuelto en 281 g de Etanol ALI a una temperatura de 55°C. A esta solución, se le agregan en forma
 25 de gotas 1125 g de CH₃CN, y se deja la solución durante 30

minutos a una temperatura de 37°C. La solución es enfriada a 35°C, después de 1 hora, la solución se vuelve ligeramente nebulosa. La solución (proporción de CH₃CN/etanol = 80/20 p/p) es enfriada a 20°C durante 200 minutos, y la suspensión se deja a temperatura ambiente. Después de la cristalización de la sustancia, la suspensión es filtrada y el sólido secado durante 2 días bajo una presión de (10 mbar) (1.01 kg/cm²) a una temperatura de 40°C, y es obtenida la Modificación de Cristal B del hemifumarato de aliskiren.

10 Caracterización:

La forma de Modificación B es un producto seco de la forma de solvato S_B obtenida en mezclas de acetonitrilo/etanol (ejemplo 2).

a) Estudios DSC

15 Tabla 5: Instrumento de la Modificación B: Mettler Toledo DSC822e (Nr. 17-1), índice de calentamiento: 10 K/minuto

		Fusión (°C)	Entalpía (J/g)
Valor Promedio:	X = 6	100.7	56

20 Los experimentos de DSC no mostraron presencia de parte amorfa en la modificación B.

b) Difracción de polvo de Rayos X (XRPD)

Un lote de la Modificación B muestra un patrón de difracción de Rayos X con los siguientes picos (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 2):

164

Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4, por ejemplo, con mayor detalle 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4; por ejemplo, un lote muestra el XRPD proporcionado en la figura 2.

Ejemplo 4: Forma de Solvato S_B :

- 5 La forma solvatada de la modificación B antes del secado es obtenida como se describió en el Ejemplo 3 pero la suspensión ($\text{CH}_3\text{CN}/\text{EtOH}$ 80/20 p/p) no es filtrada.

Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

- Un lote de Solvato S_B muestra una difracción de Rayos X
10 (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 5) con los siguientes Picos: Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 y 18.3, por ejemplo, con mayor detalle 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; por lo tanto, el lote muestra un XRPD
15 representado en la figura 5.

Ejemplo 5: Formas de Solvato S_C y S_D , de Cristales Suelos

- Caracterización: Estructuralmente, las formas de solvato S_C y S_D son caracterizadas por la difracción de rayos X de cristales sueltos. Los cristales sueltos son cultivados utilizando
20 heptano como antisolvente. El isopropanol y el solvato de etanol del hemifumarato de SPP100 puede ser cultivado como agujas pequeñas del isopropanol, y la solución de etanol respectivamente, mediante la precipitación del solvente con heptano. Como se nota la calidad de los datos es mejor,
25 solamente la forma de solvato de etanol es obtenida del

169

etanol/heptano y (denominada S_D , correspondiente a la Forma D mencionada en el Ejemplo 9) se explica con mayor detalle. Pero a partir de los datos, la conclusión puede llevar al solvato de isopropanol (denominado S_C) que es isoestructural al solvato de etanol (cuando es usado el heptano como antisolvente). La
5 estoquiometría del solvato S_D consiste de una molécula de SPP100, un grupo de hemifumarato y 3 moléculas de solvente.

Las estructuras de S_C y S_D ambas son muy sensibles al aire y la humedad y se descomponen rápidamente. Ellas
10 consisten de diferentes estructuras del canal a lo largo del eje-b cristalográfico el cual ocupa aproximadamente el 25% del volumen total de la estructura de cristal. Las moléculas del solvente pueden ser encontradas dentro de los canales y las cuales exhiben un desorden fuerte. Los enlaces de hidrógeno
15 pueden ser encontrados entre el SPP100 (grupo hidroxilo y grupo amino protonado del SPP100), y el grupo de fumarato y entre las moléculas de SPP100 (grupo amino protonado y oxígeno). Existe otro enlace H entre el etanol y el SPP100 (oxígeno y grupo amina). El vector de propagación dominante
20 de los enlaces H es el eje-b cristalográfico. Aunque algunos enlaces H se pueden descubrir en la fuerza de empaque principal (para el cristal de 3-dim) de la estructura parece que son interacciones de Van der Waals, las cuales se toman en cuenta para la inestabilidad de la estructura.

25 Tabla 6: Datos del Cristal de la Forma del Solvato de

166

Hemifumarato de SSP100 con Etanol S_D

		Etanol (antisolvente de heptano)
	Sistema de cristal	Ortorómbico
	Grupo de espacio	$P 2_1 2_1 2$
5	a, Å	20.114(9)
	b, Å	12.497(5)
	c, Å	17.596(8)
	V, Å ³	4423(3)
	D _{calc} , g cm ⁻³	1.169
	Z	4
	radiación, Å	1.5406
	rango Θ , °	2.51-54.23
10	no. de variables refinadas	495
	no. de restricciones	75
	no. de reflejos refinados	5359
	GOF	1.052
	R ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final	0.0783
	wR ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final	0.1992
	GOF = Bondades de la Adaptación.	

15 Ejemplo 6: Material Amorfo:

El hemifumarato de SPP100 amorfo es obtenido mediante secado por rociado de una solución de 100 g de SPP100 en 400 g de etanol ALI. Aproximadamente 80 g del hemifumarato de SPP100 amorfo es obtenido después del secado por rociado.

20 El sólido es secado a una presión de (20 mbar) (2.03 kg/mc²) y en una temperatura de 30°C y almacenado bajo una atmósfera de nitrógeno.

Caracterización:

a) Estudios DSC

25 Instrumento: Charola Perkin Elmer: 219-041, Rango de

167

Temperatura: 10°C a 140°C.

La transición al vidrio del hemifumarato de SPP100 amorfo es observada a una temperatura de aproximadamente 60°C. El cambio de fusión ΔH puede ser encontrado como

5 aproximadamente $\Delta c_p = 0.5 \text{ J/g}^\circ\text{C}$.

b) Difracción de Polvo de Rayos X (XRPD)

Un lote de hemifumarato de aliskiren amorfo muestra el patrón de difracción de Rayos X proporcionado en la figura 3. No se observaron picos importantes.

10 Ejemplo 7: Caracterización Físico-Química Adicional de las Modificaciones A de Cristal, Modificación B de Cristal y Material Amorfo:

Los resultados obtenidos con las Modificaciones de Cristal (= Formas) A y B/secas son caracterizados en una forma

15 resumida en las siguientes tablas y descripciones:

A) Datos Analíticos Generales

Los datos de protón y ^{13}C en RMN así como IR y los datos de Análisis Elemental confirman la estructura del hemifumarato de aliskiren (no se muestran los detalles).

20 B) Isotermia de Absorción de Vapor Dinámico de la Modificación A, Modificación B y el Material Amorfo:

En las tablas 7 y 8, R.H., permanece para Humedad Relativa, Sorpt. para Absorción, y Desorpt. para Desabsorción.

Tabla 7:

5

10

R.H. (%)	Modificación A	
	Absorción	Desabsorción
	% en peso 1 ^{ro}	% en peso 2 ^{do}
0	0.00	-0.03
10	0.84	1.37
20	1.50	2.06
30	2.09	2.60
40	2.72	3.16
50	2.54	3.85
60	4.72	4.72
70	/	/
80	/	/
92	/	/

Tabla 8:

15

20

R.H. (%)	Modificación A		Modificación B	
	Absorción	Desabsorción	Absorción	Desabsorción
	% en peso 1 ^{ro}	% en peso 2 ^{do}	% en peso 1 ^{ro}	% en peso 2 ^{do}
0	0.00	-0.52	0.00	0.04
10	0.53	0.43	0.94	2.33
20	0.76	0.77	1.69	3.17
30	1.01	1.09	2.53	3.76
40	1.30	1.44	3.68	4.47
50	1.77	1.97	5.52	5.65
60	2.66	2.66	7.68	7.68
70	/	/	/	/
80	/	/	/	/
92	/	/	/	/

25 Comentarios: El hemifumarato de SPP100 Modificación A,

Modificación B y forma amorfa muestran un fuerte comportamiento higroscópico. La asimilación del agua es reversible para una humedad relativa máxima del 60%. Arriba de este valor, el hemifumarato de SPP100, Modificación A, 5 Modificación B y forma amorfa muestran un aumento importante de la humedad relativa hasta que la sustancia llega a ser una solución.

El aumento/disminución continua de la absorción/desabsorción del agua sugiere una 10 hidratación/deshidratación cooperativa sin la destrucción de la estructura de cristal. Este comportamiento podría ser debido a la presencia, ya sea de canales o de capas en la estructura de cristal. La capacidad del material para aceptar moléculas de agua puede tener un efecto importante en su cristalinidad ya 15 que la estructura de cristal siempre es sometida al esfuerzo físico.

Hasta cierta humedad relativa (60% R.H. a una temperatura de 25°C), la higroscopicidad del hemifumarato de SPP100 modificación A, modificación B y amorfo es reversible. 20 Arriba de una humedad relativa del 60%, el compuesto llega a tener problemas. Este fenómeno está relacionado con la alta solubilidad del material en el agua.

La modificación B, de las 3 modificaciones es la forma menos higroscópica. La afinidad inferior con el agua puede ser 25 explicada por una diferente estructura del cristal. Para una

170

humedad relativa superior a 60% R.H. a una temperatura de 25°C, se observa el mismo comportamiento que en la modificación A y el amorfo lo cual es debido a una disolución del material en el agua.

5 C) Calor de Disolución

Se colocaron aproximadamente 100 mg de material en una ampolleta de vidrio sellada. Después de la equilibración a una temperatura de 25°C, la ampola es rota en 100 ml de agua. El calor producido durante la disolución es medido y el promedio de tres determinaciones se proporciona en la Tabla 9.

Tabla 9:

	Modificación A	Modificación B	Amorfo	Amorfo
	(KJ/mol)	(KJ/mol)	(KJ/mol)	(KJ/mol)
Promedio	-31.6	-24.6	-35.1	-38.1

Comentario: No existe una variación importante entre el amorfo y la modificación A.

D) Comparación de los Métodos Analíticos y los Límites de Detección:

20 (i) La Modificación B en Modificación A

XRPD: La identidad de hemifumarato SPP100 por XRPD: La Modificación B puede ser detectada en mezclas con hemifumarato SPP100 Modificación A con un Límite de Detección (LOD) mejor del 4%.

FT-IR:

La Modificación B puede ser distinguida de la Modificación A en la técnica FT-IR utilizando las bandas en el área de 1465 cm^{-1} . Sin embargo, existe una similitud fuerte entre los espectros FT-IR de la Modificación A y la Modificación B.

FT-RAMAN:

La Modificación B puede ser distinguida de la Modificación A por medio del FT-Raman. Sin embargo, la modificación B no presenta una banda típica en comparación con el espectro del FT-RAMAN de la Modificación A.

(ii) Parte Amorfa en la Modificación A

XRPD: El contenido de hemifumarato SPP100 amorfo por XRPD: La cuantificación del contenido amorfo del hemifumarato SPP100 es posible por la difracción de polvo de rayos X (XRPD). El FT-IR y la espectroscopía FT-RAMAN: El FT-IR y los espectros FT-RAMAN no presentan diferencia importante entre el material del hemifumarato SPP100 amorfo, y el hemifumarato SPP100 Modificación A, para desarrollar un método cuantitativo.

Absorción Dinámica de Vapor (DVS): Se puede observar una relación lineal entre el contenido amorfo presente en la muestra y la asimilación de agua de varias mezclas realizadas utilizando la Modificación A y el material amorfo.

Ejemplo 8: Forma de Cristal C:

Esta forma de cristal es obtenida mediante el equilibrio de la mezcla de solventes de etanol/acetona y corresponde a la

172

mezcla entre la Modificación A y un producto de degradación obtenido por la reacción química con acetona (Schiff Base Formation). Por lo tanto, no se considera adicionalmente en esta descripción. Con otras cetonas (por ejemplo metil etil
5 cetona, 5-nonanona, ciclohexanona), también se encontraron productos de reacción química (presumiblemente también Schiff).

Ejemplo 9: Forma de Cristal D:

La forma D es obtenida mediante la cristalización en
10 tetrahidrofurano (equilibración y secado), y corresponde al grupo denominado solvatos Tipo III en el Ejemplo 11 a) (i).

Ejemplo 10: Caracterización Adicional de las Formas de Solvato
S_A y S_B, Modificaciones A y B y otras Formas Mediante la
Desolvación/Estudio de Secado de las Formas de Solvato S_A y
15 S_B: Experimentos de Equilibrio.

Se equilibran entre 200 mg 700 mg de la sustancia del fármaco con una cantidad de 0.5 a 1 ml de solvente por lo menos 24 horas en un baño de agua en una temperatura determinada $\pm 0.1^{\circ}\text{C}$. Después de la equilibración, las
20 soluciones son filtradas. La parte sólida es investigada por XRPD (Difracción de Polvo de Rayos X).

Tabla 10: Equilibraciones de la Modificación A en Temperaturas de 25°C .

173

5

Solventes	XRPD
Acetona	+ reacción química
Acetonitrilo	-
Ciclohexano	-
Diclorometano	//
Dioxano	+ Tipo III
DMF	//
DMAc	+ Tipo III
Etanol	//
<i>n</i> -heptano	-
Isopropanol	+ Modificación B
Metiletilcetona	+ reacción química
Pentanol	+ Tipo V
TBME	+ amorfo + Tipo II
Tetrahidrofurano	+ Tipo III
Tolueno	+ amorfo

10

Significado de los símbolos:

15

// no llevado a cabo como
substancia demasiado
soluble

+ cambio detectado

- no se detectó cambio

20 Comentarios: La equilibración en acetonitrilo, ciclohexano y *n*-heptano no muestra una conversión de la modificación A.

Ejemplo 11: Otras Formas de Solvato del Hemifumarato SSP100

a) Formas de Solvato Similares a la Modificación A:

(i) Tipo III (corresponde a la Forma de Cristal D). Esta forma

25 cristalina es obtenida de la Modificación A equilibrada a una

17d

temperatura de 25°C en dioxano y en tetrahidrofurano. También puede ser obtenido del material amorfo mantenido bajo una atmósfera de THF a una temperatura de 25°C. El patrón XRPD presenta una cristalinidad correcta con la presencia de picos bien resueltos en un teta bajo. Un lote del Tipo III muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 6) con los siguientes Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 y 18.2, por ejemplo, con mayor detalle 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2; por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 6.

(ii) Tipo IV: Este solvato es obtenido del material amorfo almacenado bajo atmósfera de acetonitrilo a temperatura ambiente. El inicio del patrón XRPD de esta forma cristalina es similar al observado para la Modificación A. Un lote del Tipo IV muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 7) con los siguientes picos: Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 y 16.0, por ejemplo, con mayor detalle 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 7.

(iii) Tipo VI: Este solvato es obtenido de la Modificación A mantenida bajo una atmósfera de etanol (absoluto o ALI), o bajo una atmósfera de metanol. Esta modificación muestra una

MS

buena cristalinidad con la presencia de picos afilados en un 2Teta bajo. Un lote del Tipo VI muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 8) con los siguientes picos: Picos (°2Teta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 y 19.2, por ejemplo, con mayor detalle 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 8.

b) Formas de Solvato Similares a la Modificación B:

10 (i) Tipo I: Este solvato es obtenido mediante la cristalización del material amorfo bajo vapor del solvente de acetato de etilo o acetato de metilo a temperatura ambiente. Este patrón XRPD presenta una cristalinidad muy baja y muestra alguna similitud con la Modificación B. Un lote del Tipo I muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 8) con los siguientes picos: Picos (°2Teta): 6.5, 8.0, 14.6 y 15.5, por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 9.

20 (ii) Tipo II: Este solvato es obtenido de la Modificación A y el material amorfo equilibrado a una temperatura de 25°C en una atmósfera de TBME (ter-butil-metil éter). El patrón XRPD presenta una cristalinidad baja. El inicio del espectro presenta alguna similitud con la Modificación B. Un lote del Tipo II muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 10)

25

12/6

con los siguientes picos: Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 4.4, 6.7, 15.4 y 16.6, por ejemplo, con mayor detalle 4.4, 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 10.

- 5 (iii) Tipo V: Esta forma es obtenida de la Modificación A, equilibrada en atmósfera de pentanol a una temperatura de 25°C y del material amorfo mantenido bajo la temperatura ambiente en una atmósfera de n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol y etanol. Este tipo es muy cercano a la Modificación B
- 10 (solamente algún cambio en las posiciones del pico y algunas veces la presencia de un pico adicional). Cristalinidad promedio. Un lote del Tipo V muestra un patrón de difracción de Rayos X (bajo las condiciones proporcionadas en la descripción de la figura 11) con los siguientes picos: Picos ($^{\circ}2\text{Teta}$): 3.7, 6.5, 8.0,
- 15 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 y 20.1, por ejemplo, con mayor detalle 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6, 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; por ejemplo, un XRPD como se proporciona en la figura 11.

Por ejemplo, aproximadamente 100 mg del material amorfo

20 son colocados bajo el vapor del solvente orgánico durante por lo menos una semana a temperatura ambiente. El material sólido es investigado por XRPD (difracción de polvo de rayos X), y se obtuvieron los siguientes resultados:

Tabla 11: Resultados de Mantener el Material Amorfo Bajo un

25 Vapor de Solvente:

127

Solventes	Modificación obtenida por XRPD
Acetonitrilo	+ Tipo IV
n-butanol	+ Tipo V
Dimetilformamida	Principalmente amorfo
Etanol	Amorfo + Tipo V
Acetato de etilo	+ amorfo + pequeña cantidad del Tipo III
5 1-hexanol	+ Tipo V
Acetato de metilo	+ Tipo I
2-propanol	+ Tipo V
TBME	-
Tetrahidrofurano	+ Tipo III
Tolueno	-

10 Ejemplo 12: Preparaciones Farmacéuticas

Los siguientes ejemplos de formulación de preparaciones farmacéuticas son preparados utilizando un material de partida del ingrediente activo con una forma de cristal A (Modificación A) de hemifumarato de aliskiren en un proceso de preparación

15 de granulación húmeda:

La forma de cristal A (aunque no ha sido obtenida todavía sin el material amorfo) preferentemente es utilizada en la preparación de las preparaciones farmacéuticas en un proceso de granulación húmeda como se describe anteriormente en la

20 parte general de esta descripción.

Alternativamente, aunque esta forma de cristal se inclina al formar ramilletes de cristales similares a agujas, también es usada de preferencia la Forma de Cristal B.

Tabla 12: Composición de Tabletas no Recubiertas de 150 mg

25 de Aliskiren (base libre) en mg/unidad.

	Tableta compactada con rodillo		Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
	Componente				
5	Hemifumarato de aliskiren	165.750	165.750	165.750	165.750
	Celulosa microcristalina	220.650	84.750	72.250	107.250
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	12.000	12.000
	Crospovidona	84.000	45.000	44.000	48.200
	Aerosil 200	4.800	1.500	1.500	1.800
10	Estearato de magnesio	4.800	3.000	4.500	5.000
	Peso total	480.000	300.000	300.000	340.000

Tabla 13: Composición de Tabletas no Recubiertas de 150 mg de aliskiren (base libre) en % en peso.

15	Tableta compactada con rodillo		Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
	Componente				
20	Hemifumarato de aliskiren	34.53	55.25	55.25	48.75
	Celulosa microcristalina	45.97	28.25	24.08	31.545
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.53
	Crospovidona	17.5	15	14.67	14.175
	Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
	Estearato de magnesio	1	1	1.5	1.47
	% Total	100.000	100.000	100.000	100.000

Tabla 14: Composición de Tabletas no Recubiertas de 150 mg de aliskiren (base libre) en mg/unidad (divididas en fase interior/exterior).

		Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3
5	Componente				
	Fase Interior				
	Hemifumarato de aliskiren	165.75	165.75	165.75	165.75
	Celulosa microcristalina	220.65	34.75	72.25	90.25
	Polivinilpirrolidona K30	-	-	12.00	12.00
	Crospovidona	36.00	-	-	14.20
10	Aerosil 200	-	-	-	-
	Estearato de magnesio	2.40	-	-	-
	Fase exterior				
	Crospovidona	48.00	45.00	44.00	34.00
	Celulosa microcristalina	-	-	-	17.00
	Aerosil 200	4.80	1.50	1.50	1.80
15	Estearato de magnesio	2.40	3.00	4.50	5.00
	Peso Total	480.00	300.00	300.00	340.00

20

25

180

Tabla 15: Composición de Tabletas no Recubiertas de 150 mg de aliskiren (base libre) en % en peso (divididas en fase interior/exterior).

		Tableta compactada con rodillo	Forma de dosificación 1	Forma de dosificación 2	Forma de dosificación 3	
5		Componente				
	Fase Interior	Hemifumarato de aliskiren	34.53	55.25	55.25	48.75
		Celulosa microcristalina	45.97	28.25	24.08	26.545
		Polivinilpirrolidona K30	-	-	4	3.530
10		Crospovidona	7.5	-	-	4.175
		Aerosil 200	-	-	-	-
		Estearato de magnesio	0.5	-	-	-
	Fase exterior	Crospovidona	10	15	14.67	10
		Celulosa microcristalina	-	-	-	5
15		Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
		Aerosil 200	1	0.5	0.5	0.53
		Estearato de magnesio	0.5	1	1.5	1.47
		Estearato de magnesio	0.5	1	1.5	1.47
		% Total	100.00	100.00	100.00	100.00
		% Total	100.00	100.00	100.00	100.00

20 Ejemplo 13: Composición (obtenida mediante granulación húmeda)

Tabla 16: Composición de Aliskiren (en una de las modificaciones o formas mencionadas anteriormente, especialmente Modificación A) (forma de dosificación 3),
 25 Tabletas Recubiertas con Película en mg/unidad.

1961

Forma de dosificación 3/Resistencia		75 mg (base libre)	150 mg (base libre)	300 mg (base libre)
Componente				
5	Hemifumarato de aliskiren	82.875	165.750	331.500
	Celulosa microcristalina	53.625	107.250	214.500
	Polivinilpirrolidona K30	6.000	12.000	24.000
	Crospovidona	24.100	48.200	96.400
	Aerosil 200	0.900	1.800	3.600
10	Estearato de magnesio	2.500	5.000	10.000
	Peso total de la tableta	170.000	340.000	680.000
	premezcla Opadry blanca	9.946	16.711	23.9616
	premezcla Opadry roja	0.024	0.238	1.8382
	premezcla Opadry negra	0.030	0.051	0.2002
15	Peso total de la tableta recubierta con película	180.000	357.000	706.000

1482

REIVINDICACIONES

1. Una forma de cristal de hemifumarato de aliskiren, incluyendo el término "forma de cristal" una forma de solvato.

2. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión en un rango de 80°C a 110°C.

3. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizada porque tiene una temperatura de fusión en un rango de 90°C a 105°C.

10 4. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3, denominada Modificación A, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de Rayos X que muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 6.0, 7.3, 8.6, 15 9.2, 9.9, 15.0, 17.2 y 17.9.

5. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 4, denominada Modificación A, caracterizada por un patrón de difracción de polvo de Rayos X que muestra los siguientes picos principales 20 proporcionados en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 6.0, 7.3, 8.6, 9.2, 9.9, 15.0, 17.2, 17.9, 19.2, 19.7, 20.1.

6. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 5, caracterizada porque tiene un patrón de difracción de polvo de Rayos X tal como se muestra en la figura 25 1.



7. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 6, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 90°C a 100°C, especialmente de 96°C a 98°C, y preferentemente en un índice
5 de calentamiento de 10 K/min.

8. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 7, caracterizada porque tiene una pureza del 20% en peso preferentemente del 30% o más, especialmente del 40% o más, relacionada con la
10 cantidad total de hemifumarato de aliskiren.

9. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 7, caracterizada porque tiene una pureza del 50% o mayor en peso, relacionada con el total del hemifumarato de aliskiren.

15 10. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 9, caracterizada porque además tiene una o más, preferentemente una o dos de las siguientes propiedades:

que se puede obtener de una solución con una proporción de acetonitrilo:etanol en el rango de 80:20 a 99:1, más
20 preferentemente de 85:15 a 90:10, y especialmente de 87:13, en una temperatura en el rango de 15°C a 40°C, y luego - preferentemente después de la adición de los cristales de siembra de la Modificación A, por ejemplo, a una temperatura
25 de 37°C - el enfriamiento de 37°C a 17°C y se vuelve a calentar

F64

a una temperatura de 37°C y se repite el enfriamiento y el calentamiento, y luego el enfriamiento a una temperatura de 22°C; destilando el solvente; agregando acetonitrilo, por ejemplo, en una proporción en peso de hemifumarato de aliskiren a acetonitrilo de aproximadamente 8:23, manteniéndola a una temperatura de aproximadamente 20°C, enfriándola a aproximadamente de 0°C a 5°C, por ejemplo, 3°C, con filtración y lavado (preferentemente con el licor madre); seguido por secado; y/o

10 una entalpía de fusión en el rango de 29 ± 7 (desviación estándar) J/g en un índice de calentamiento de 10 K/min.

11. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 denominada Modificación B, caracterizada porque un patrón de difracción de polvo de Rayos X muestra los siguientes picos principales proporcionados en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 15.6 y 17.4.

12. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 3 u 11 denominada Modificación B, caracterizada por el siguiente patrón de difracción de polvo de Rayos X proporcionado en grados 2Teta +/- 0.3 grados: 3.8, 6.5, 7.7, 8.0, 13.8, 14.5, 15.6, 17.4.

13. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 12, caracterizada porque tiene un patrón de

198

difracción de Rayos X correspondiente mostrado en la figura 2.

14. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 13, caracterizada porque tiene un punto de fusión en el rango de 5 95°C a 105°C, especialmente de 99°C a 102°C, y preferentemente en un índice de calentamiento de 10 K/min.

15. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 14, caracterizada porque tiene una pureza del 20% en peso, 10 preferentemente el 30% o mayor, y especialmente del 40% o mayor.

16. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 15, caracterizada porque tiene una pureza del 50% en peso o 15 mayor.

17. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 16, caracterizada porque tiene una pureza del 90% o mayor, preferentemente del 95% en peso o mayor en peso, relacionada 20 con el hemifumarato de aliskiren total.

18. Una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 11 a la 17, caracterizada porque contiene además uno o más preferentemente uno o dos de las siguientes propiedades: 25 que se puede obtener de una solución con una proporción en

186

peso (p/p) de acetonitrilo:etanol en el rango de 90:10 a 75:25 (por ejemplo, 80:20), en temperaturas apropiadas en el rango de 15°C a 40°C, por ejemplo, enfriándolo de 37°C a 35°C y – especialmente después de que ocurre la nebulización –
5 enfriándola además hasta 20°C, permitiendo que se cristalice el hemifumarato de aliskiren, filtrando y secando al vacío, bajo una presión de 10 mbar (1.01 a kg/cm²) a una temperatura de 40°C; y/o

una entalpía de fusión en el rango de 56 ± 8 (desviación estándar) J/g en un índice de calentamiento de 10 K/min.

19. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, la cual es denominada Solvato S_A, caracterizada porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3
15 grados: Picos (°2Teta): 4.5, 5.9, 7.1, 14.8, 16.8, 18.0, 19.1 y 20.7, más preferentemente 4.5, 5.9, 7.1, 8.6, 9.1, 11.0, 11.2, 13.2, 14.2, 14.8, 15.2, 16.0, 16.4, 16.8, 18.0, 19.1, 19.7, 20.7, 21.4, 22.4, 22.6; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura
20 4.

20. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 19, que se puede obtener tal y como se describe en la reivindicación 10, pero omitiendo los pasos de filtración y secado.

25 21. Una forma de cristal tal y como se describe en la

reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Solvato S_B, caracterizado porque tiene el patrón de difracción de Rayos X siguiente, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 6.7, 7.2, 8.0, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3 y
5 18.3, más preferentemente 3.7, 6.1, 6.4, 6.7, 7.2, 8.0, 10.0, 11.1, 12.2, 15.6, 16.9, 17.3, 18.3, 18.7, 19.5; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 5.

22. Una forma de cristal tal y como se describe en la
10 reivindicación 21, que se puede obtener tal y como se describe en la reivindicación 18, omitiendo sin embargo los pasos de filtración y secado.

23. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, el cual es un solvato denominado Tipo III,
15 caracterizado porque tiene el patrón de difracción de Rayos X siguiente, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos (°2Teta): 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 15.4, 16.0 y 18.2, más preferentemente 5.4, 7.4, 8.7, 9.1, 10.3, 11.3, 11.7, 12.3, 14.2, 15.1, 15.4, 16.0, 16.6, 17.8, 18.2, 19.4, 19.9, 20.2;
20 especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 6.

24. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 23, caracterizada porque se puede obtener de la modificación A tal y como se describe en cualquiera de las
25 reivindicaciones de la 4 a la 10 manteniéndola bajo una

188

atmósfera de dioxano, tetrahidrofurano y/o acetato de etilo.

25. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo IV, caracterizado porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos ($^{\circ}$ 2Teta): 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 15.0 y 16.0, más preferentemente 4.5, 5.9, 7.2, 8.6, 9.2, 10.0, 11.1, 11.6, 15.0, 16.0, 17.4, 17.9, 19.2, 21.7; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al
mostrado en la figura 7.

26. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 25, caracterizada porque se puede obtener del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de acetonitrilo.

27. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, el cual es un solvato denominado Tipo VI, caracterizado porque tiene el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2Teta +/- 0.3 grados: Picos ($^{\circ}$ 2Teta): 4.6, 5.9, 7.1, 9.2, 11.2, 14.8, 16.4, 16.9 y 19.2, más preferentemente 4.6, 5.9, 7.1, 8.4, 9.2, 11.2, 11.6, 12.1, 12.8, 14.8, 16.4, 16.9, 18.5, 19.2, 19.8, 20.8, 21.4, 21.8, 23.3; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 8.

28. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 27, caracterizada porque se puede obtener de la

149

modificación A tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 10 manteniéndola bajo una atmósfera de etanol y/o metanol.

29. Una forma de cristal tal y como se describe en la
5 reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo I, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 6.5, 8.0, 14.6 y 15.5; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al
10 mostrado en la figura 9.

30. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 29, caracterizada porque se puede obtener mediante la cristalización del material amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de acetato de etilo y/o acetato de metilo.

15 31. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo II, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 4.4, 6.7, 15.4 y 16.6, más preferentemente 4.4,
20 6.7, 9.4, 11.6, 15.4, 16.6, 19.7; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 10.

32. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 31, caracterizada porque se puede obtener de la
25 modificación A tal y como se describe en cualquiera de las

190

reivindicaciones de la 4 a la 10, y/o del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de ter-butil metil éter.

33. Una forma de cristal tal y como se describe en la
5 reivindicación 1, la cual es un solvato denominado Tipo V, caracterizado por el siguiente patrón de difracción de Rayos X, proporcionado como picos en grados 2θ $\pm$ 0.3 grados: Picos ($^{\circ}2\theta$): 3.7, 6.5, 8.0, 14.6, 15.5, 17.2, 18.8 y 20.1, más preferentemente 3.7, 6.3, 6.5, 7.2, 8.0, 9.6, 10.1, 12.4, 14.6,
10 15.1, 15.5, 17.2, 17.7, 18.8, 19.3, 19.6, 20.1, 22.1, 23.1; especialmente que tiene un patrón de difracción de Rayos X que corresponde al mostrado en la figura 11.

34. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 33, caracterizada porque se puede obtener de la
15 Modificación A tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 4 a la 10, manteniéndola bajo una atmósfera de pentanol y/o del hemifumarato de aliskiren amorfo manteniéndolo bajo una atmósfera de n-butanol, 2-propanol, 1-hexanol o etanol.

20 35. Una forma de cristal tal y como se describe en la reivindicación 1, caracterizado porque es un solvato denominado Forma S_C, que se puede obtener de una solución de isopropanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación utilizando heptano como antisolvente.

25 36. Una forma de cristal tal y como se describe en la

reivindicación 1, caracterizado porque es un solvato
denominado Forma S_D, que se puede obtener de una solución
de etanol de hemifumarato de aliskiren mediante la precipitación
utilizando heptano como antisolvente, preferentemente con la
5 siguiente estequiometría: una molécula de aliskiren, ½ grupo
fumarato, y 3 moléculas de solvente; y más preferentemente con
cristales sencillos que tienen las siguientes propiedades:

	Etanol (antisolvente de heptano)
10	Sistema de cristal Ortorómbico
	Grupo de espacio <i>P</i> 2 ₁ 2 ₁ 2
	a, Å 20.114(9)
	b, Å 12.497(5)
	c, Å 17.596(8)
	V, Å ³ 4423(3)
	D _{calc} , g cm ⁻³ 1.169
	Z 4
15	radiación, Å 1.5406
	rango Θ , ° 2.51-54.23
	no. de variables refinadas 495
	no. de restricciones 75
	no. de reflejos refinados 5359
	GOF 1.052
	R ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final 0.0783
20	wR ₁ [$I > 2\sigma(I)$] final 0.1992

GOF = Bondades de la Adaptación.

37. Una forma de cristal tal y como se describe en
cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36, para utilizarse
en el tratamiento, incluyendo el término terapia y/o profilaxis, de
25 un humano, especialmente para el uso en el tratamiento de una

enfermedad en un animal de sangre caliente la cual puede ser regulada bloqueando el receptor AT_1 .

38. El uso de una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36, para la
5 manufactura de una preparación farmacéutica útil en el tratamiento de una enfermedad en un animal de sangre caliente la cual puede ser regulada bloqueando el receptor AT_1 .

39. Un proceso para la manufactura de una preparación farmacéutica útil en el tratamiento de una enfermedad en un
10 animal de sangre caliente cuya enfermedad puede ser regulada bloqueando el receptor AT_1 , que comprende la mezcla de una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36 con por lo menos un material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

15 40. Una preparación farmacéutica que comprende una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36, y el material de vehículo farmacéuticamente aceptable.

20 41. La preparación farmacéutica tal y como se describe en la reivindicación 40, para el uso en el tratamiento de una enfermedad que puede ser regulada bloqueando el receptor AT_1 en un humano.

42. Un método de tratamiento de una enfermedad que puede ser regulada bloqueando el receptor AT_1 de un animal de
25 sangre caliente que necesita dicho tratamiento, especialmente

193

un humano que necesita de dicho tratamiento, que comprende la administración de una forma de cristal tal y como se describe en cualquiera de las reivindicaciones de la 1 a la 36 en una cantidad efectiva para la profilaxis y/o tratamiento de dicha

5 enfermedad.

192

RESUMEN

La presente invención se refiere a formas de cristal de hemifumarato de aliskiren y diferentes modalidades relacionadas con la misma, por ejemplo, preparaciones 5 farmacéuticas, procesos para la manufactura de las formas de cristal, usos farmacéuticos y similares. Las formas de cristal tienen propiedades particularmente ventajosas, por ejemplo, útiles en la manufactura de una preparación farmacéutica para disminuir la presión sanguínea, y similares.

195

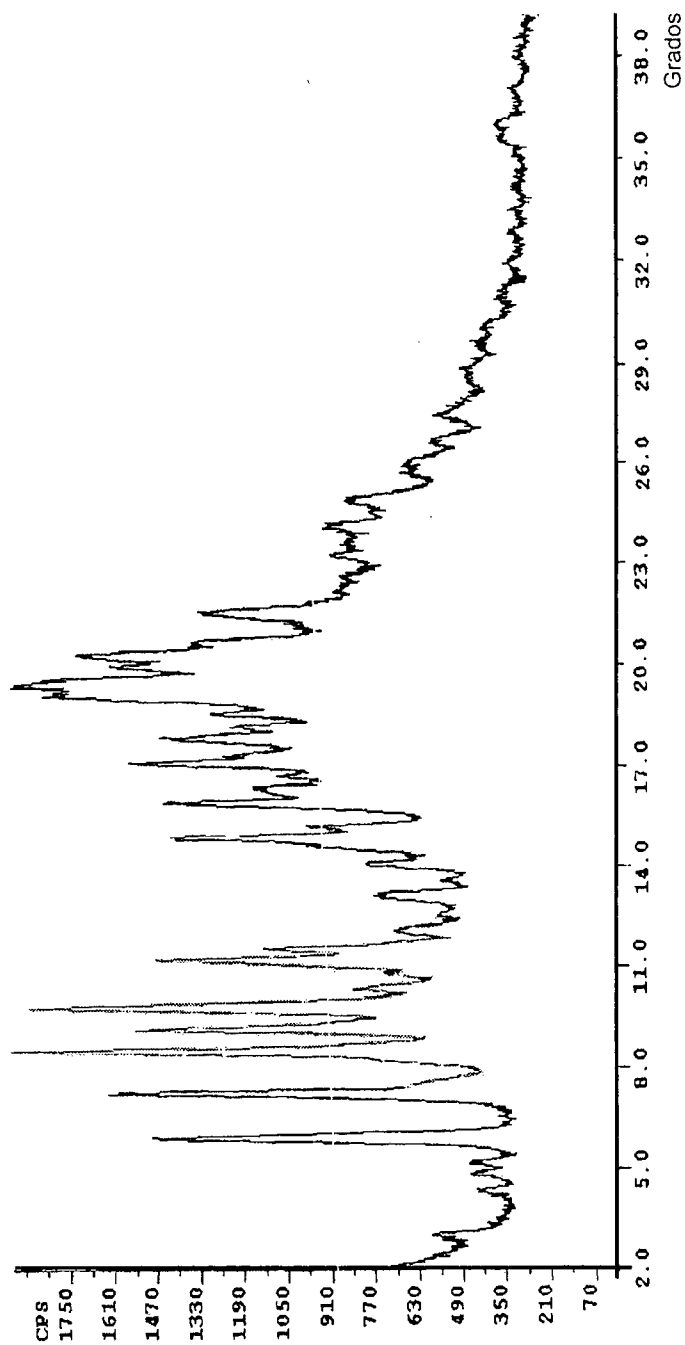


FIG. 1

196

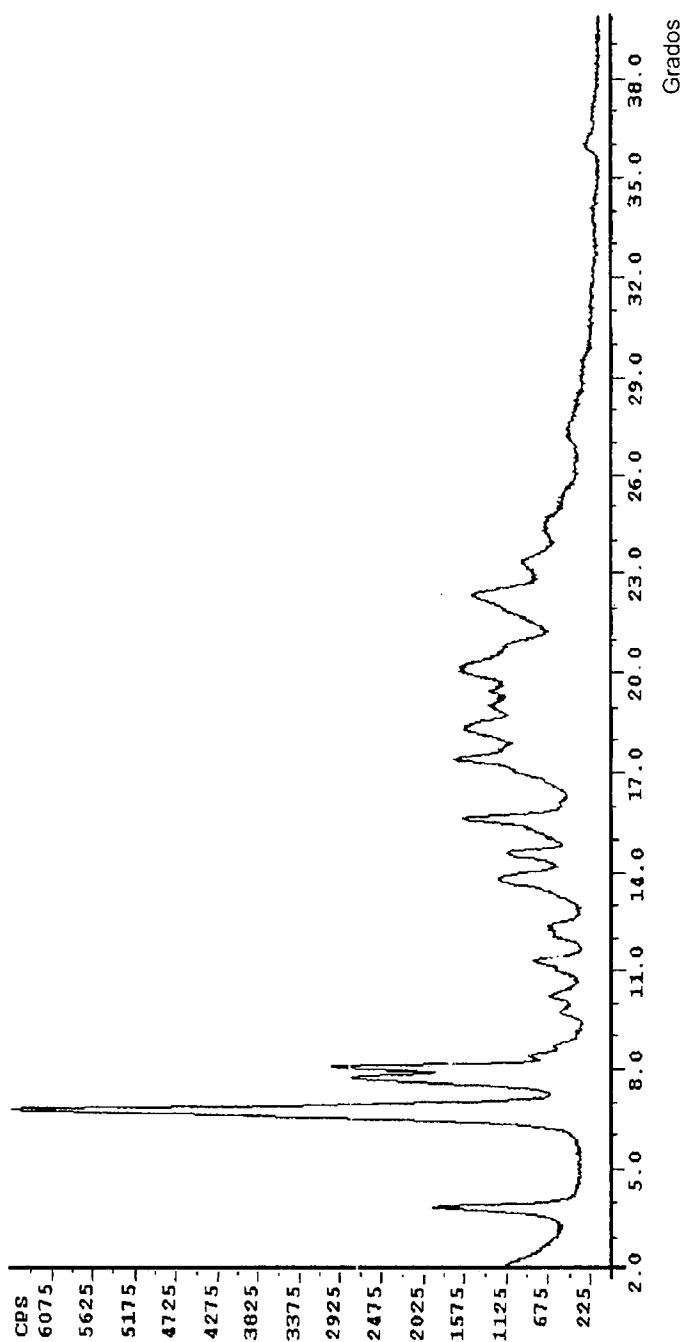


FIG. 2

197

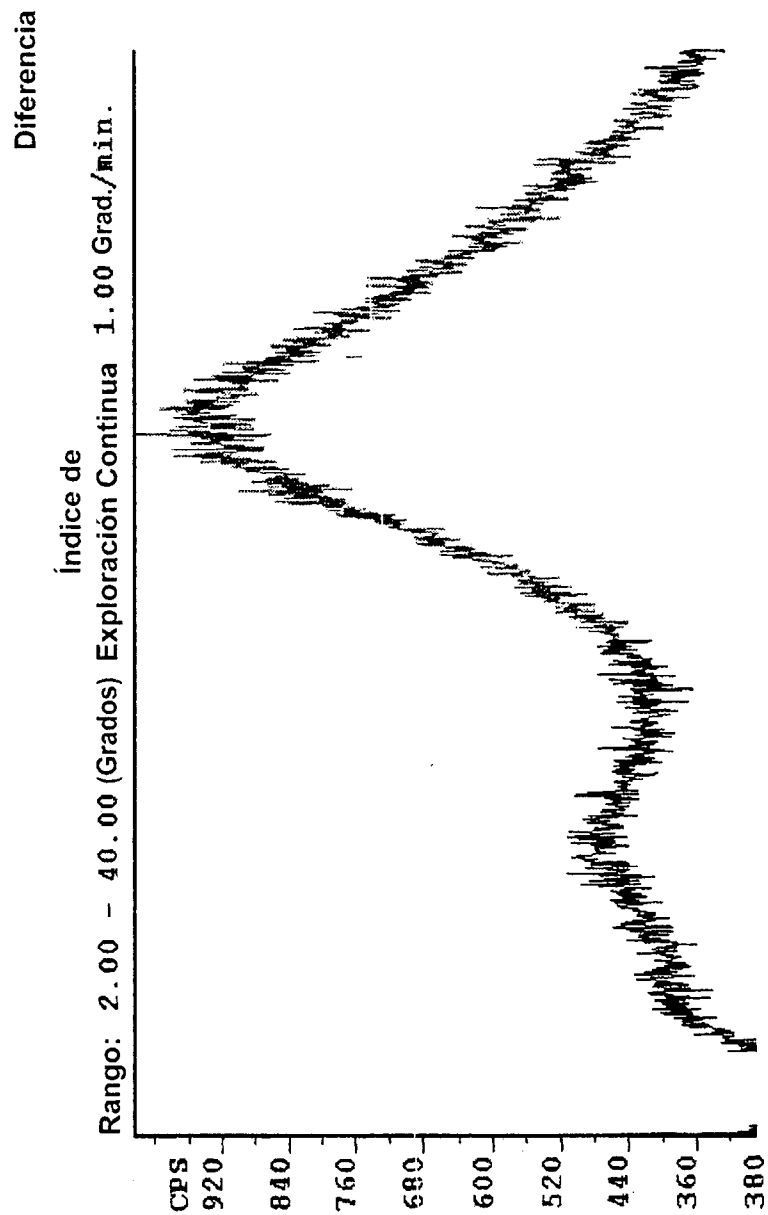


FIG. 3

198

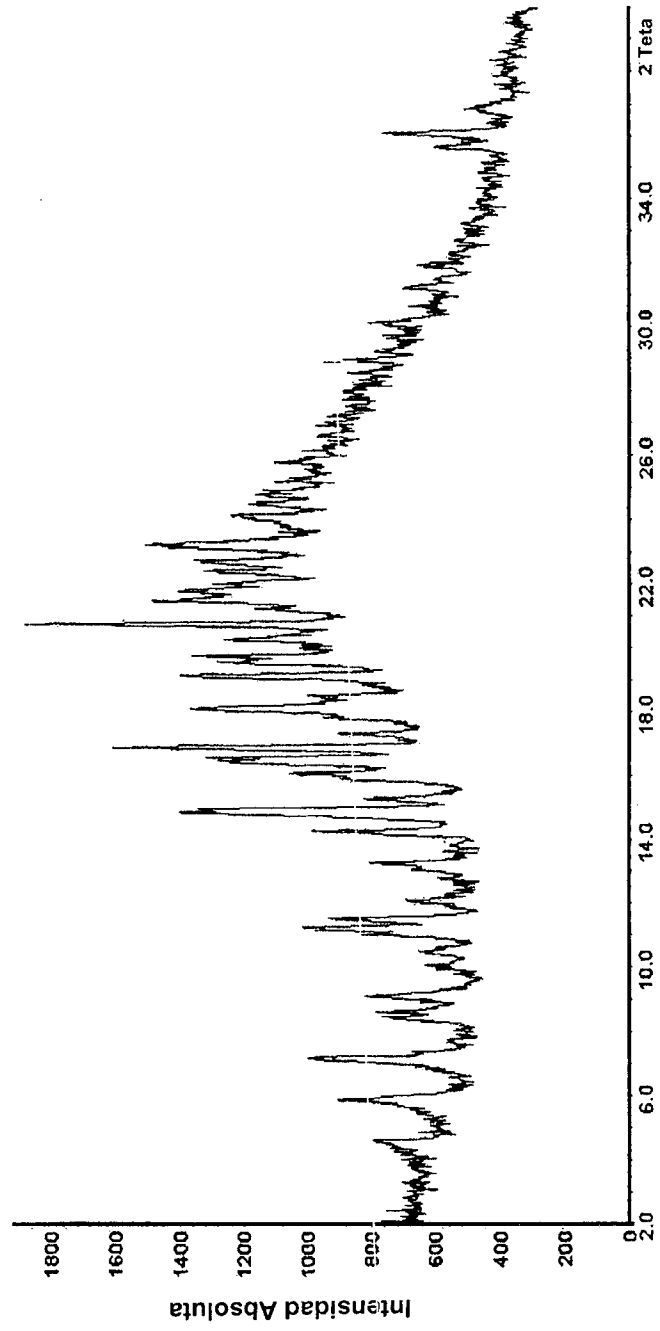


FIG. 4

1994

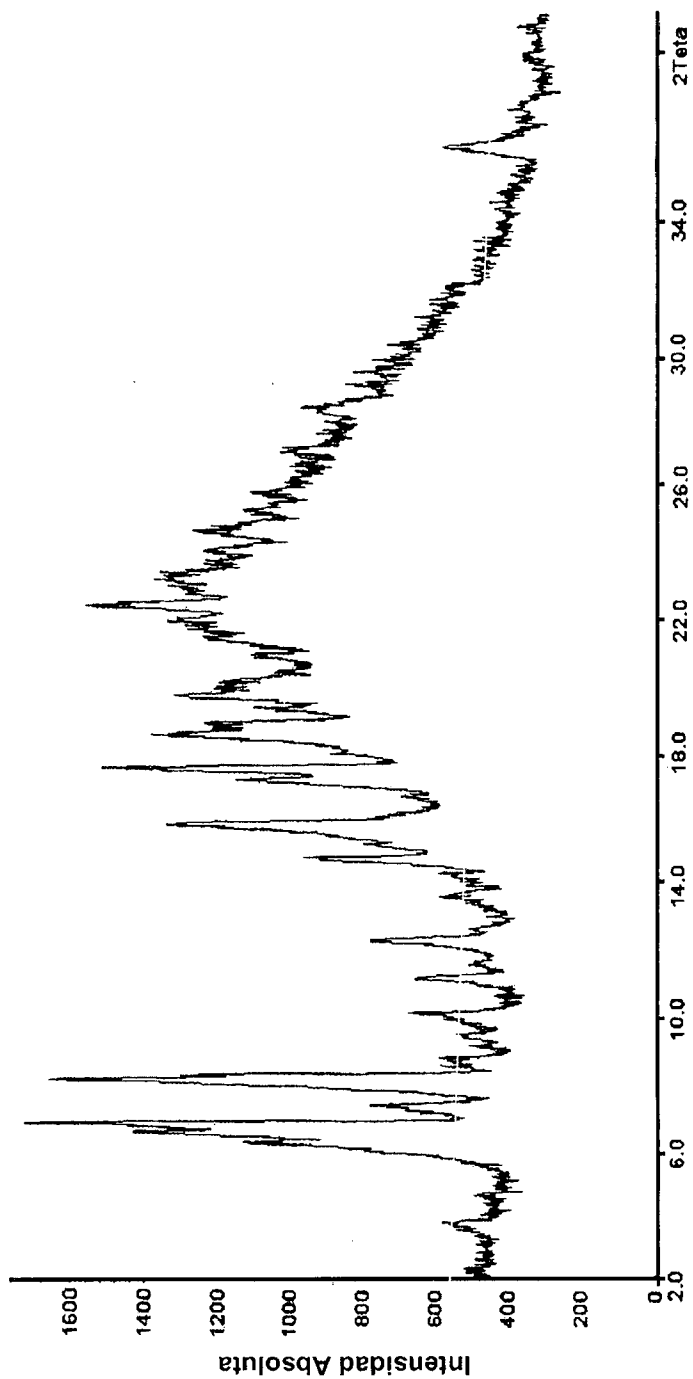


FIG. 5

200

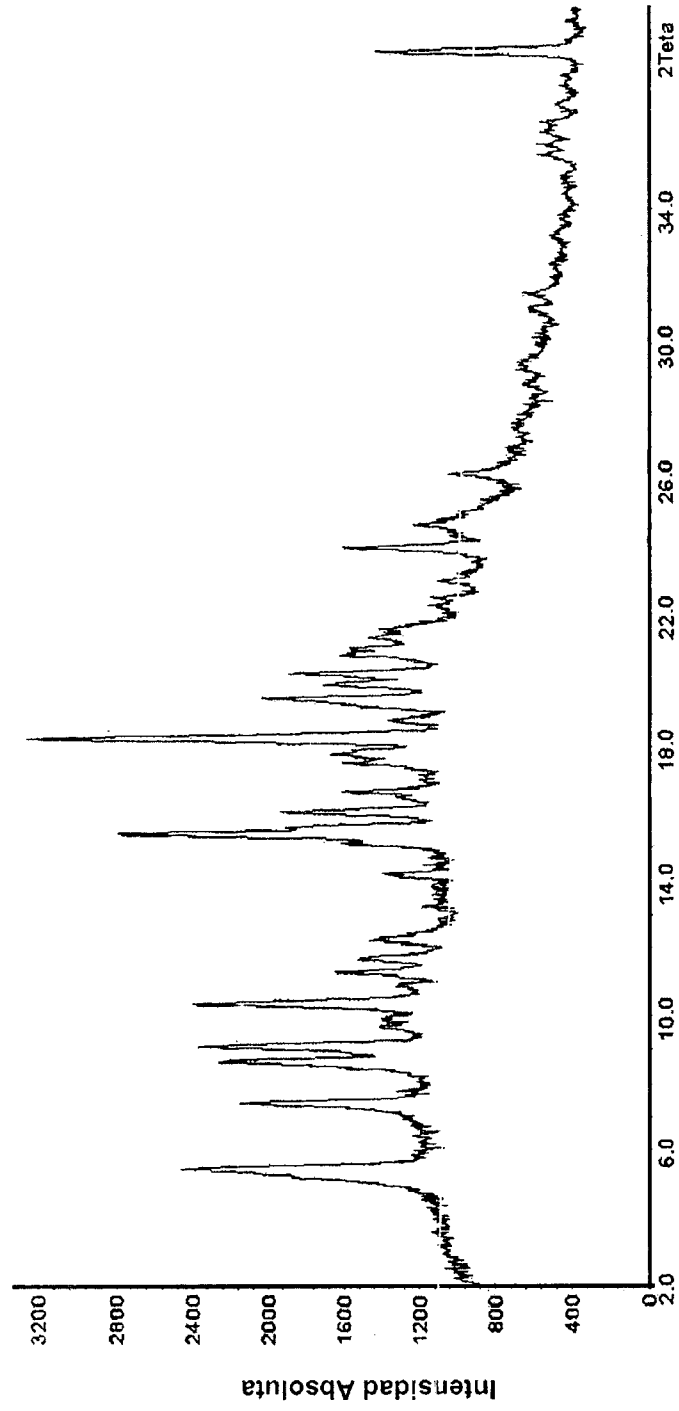
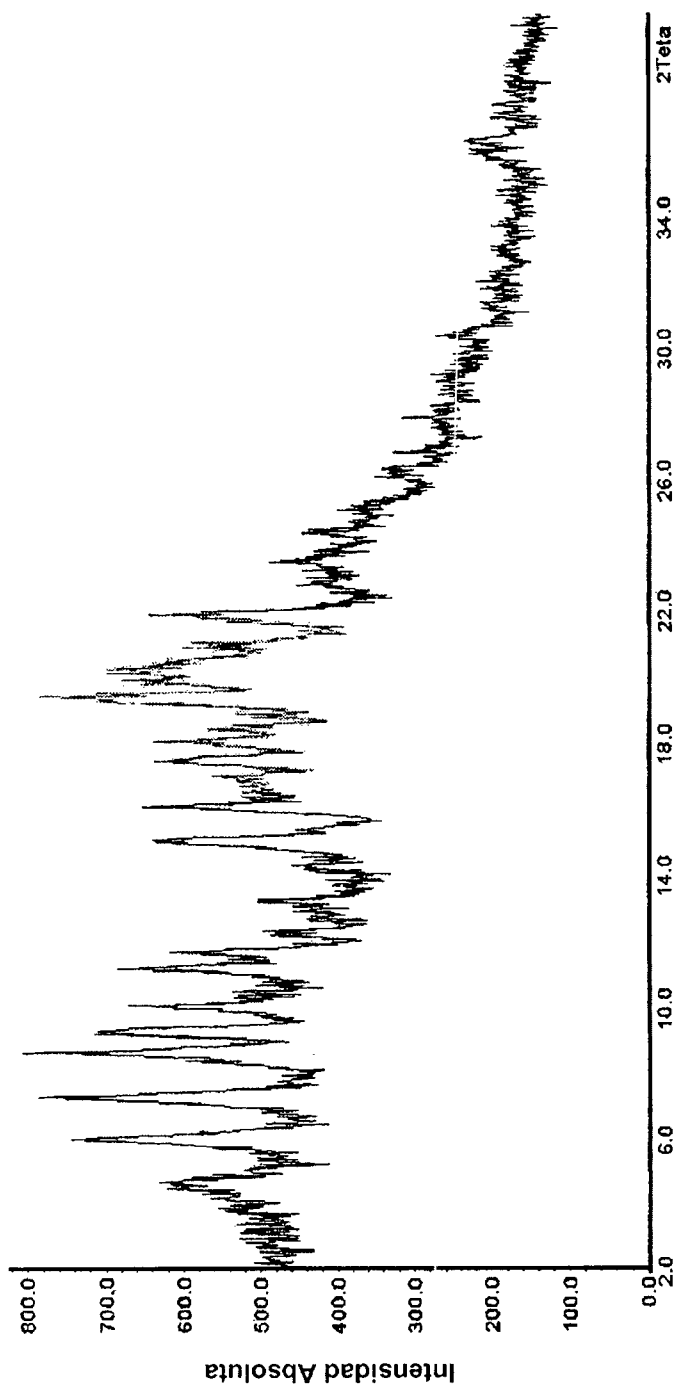


FIG. 6

**FIG. 7**

202

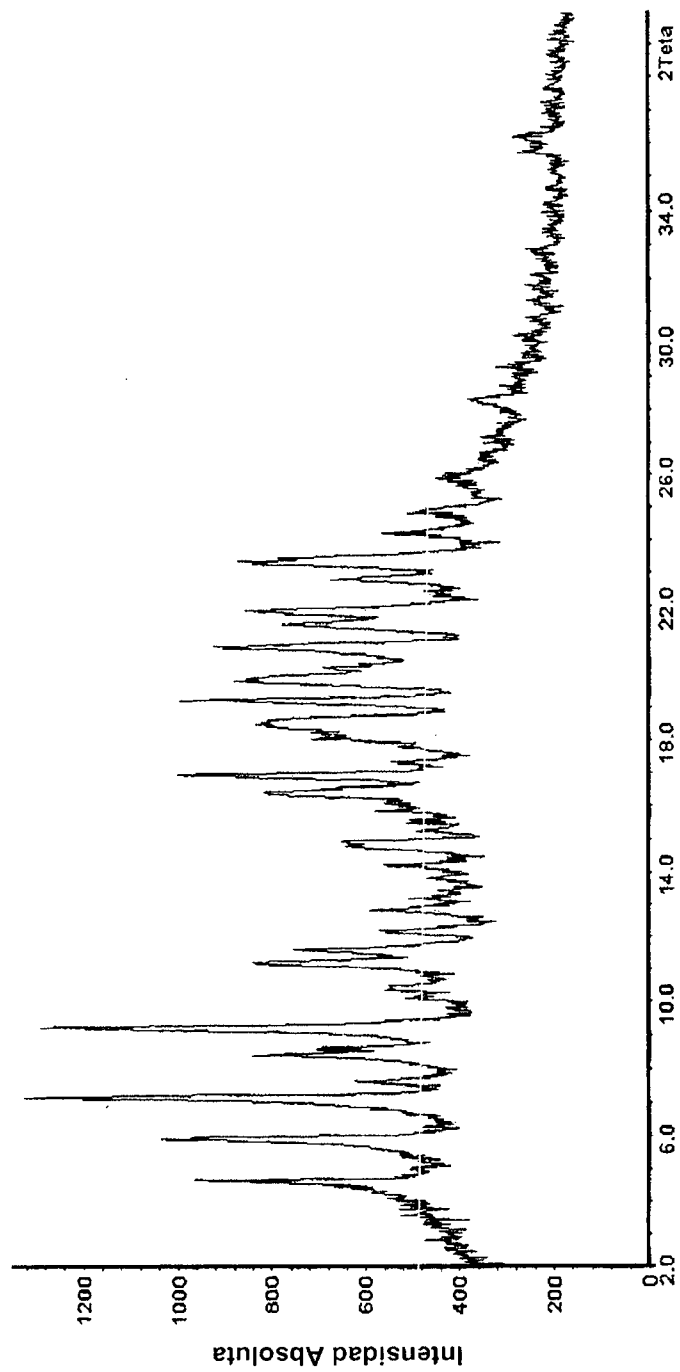


FIG. 8

203

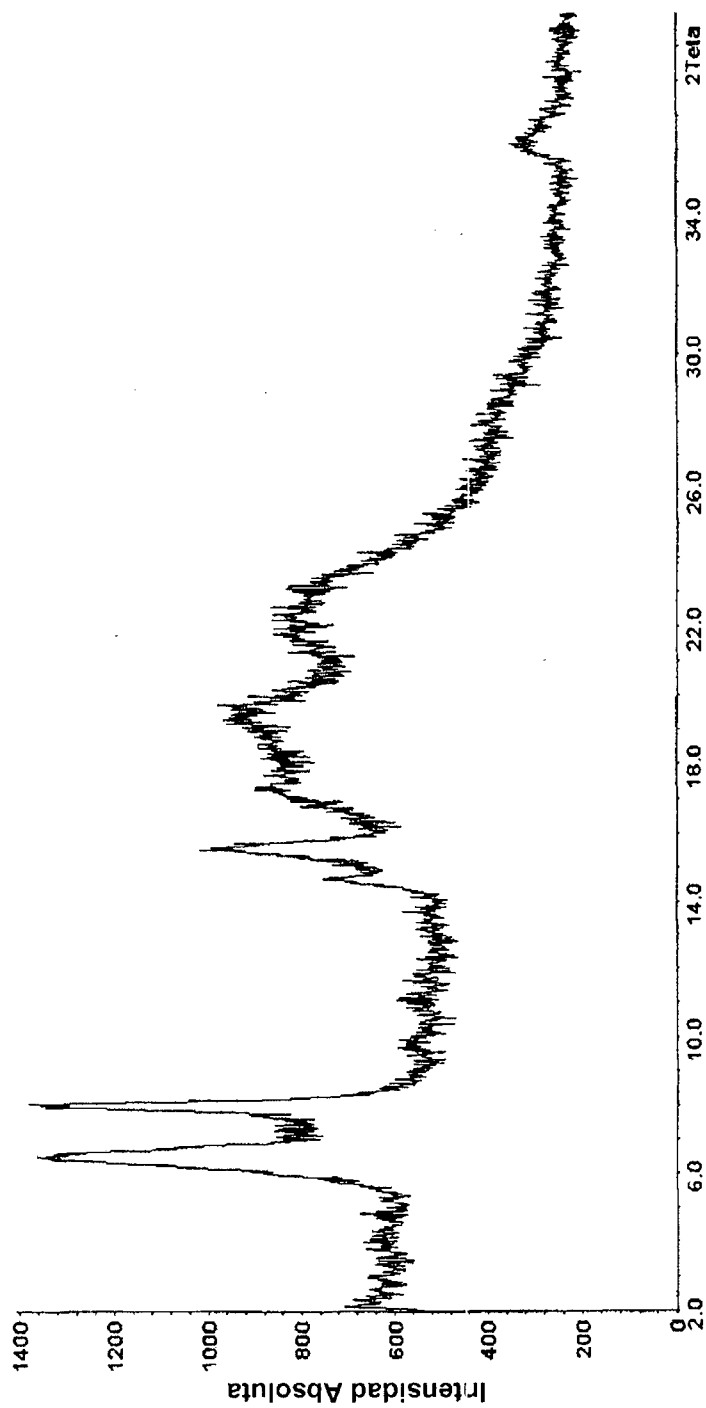


FIG. 9

209

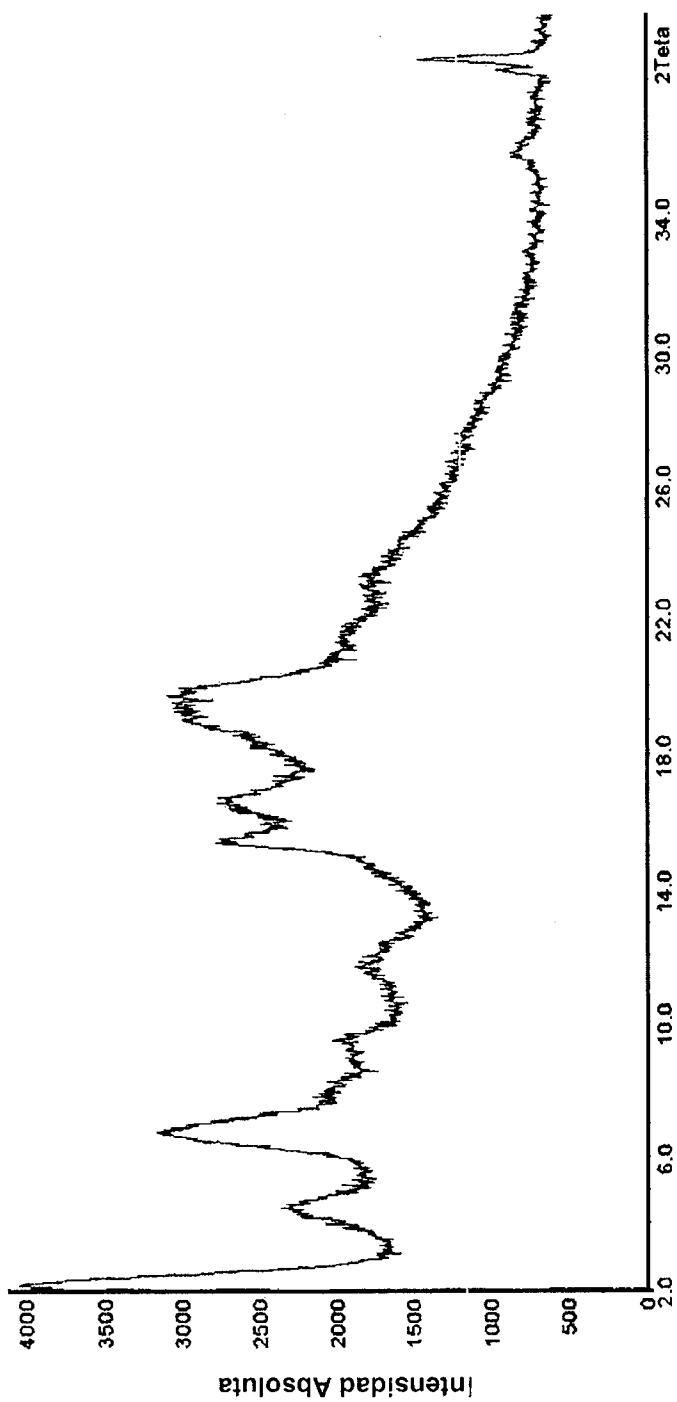


FIG. 10

205

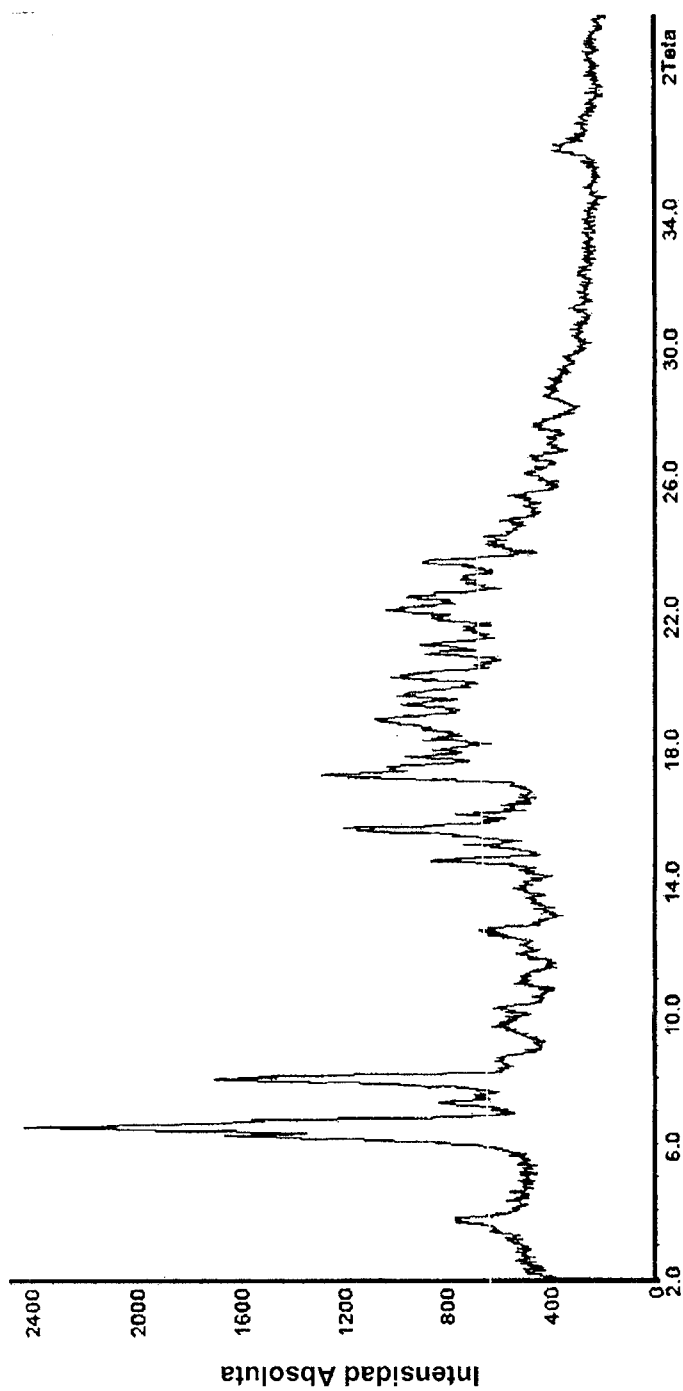


FIG. 11

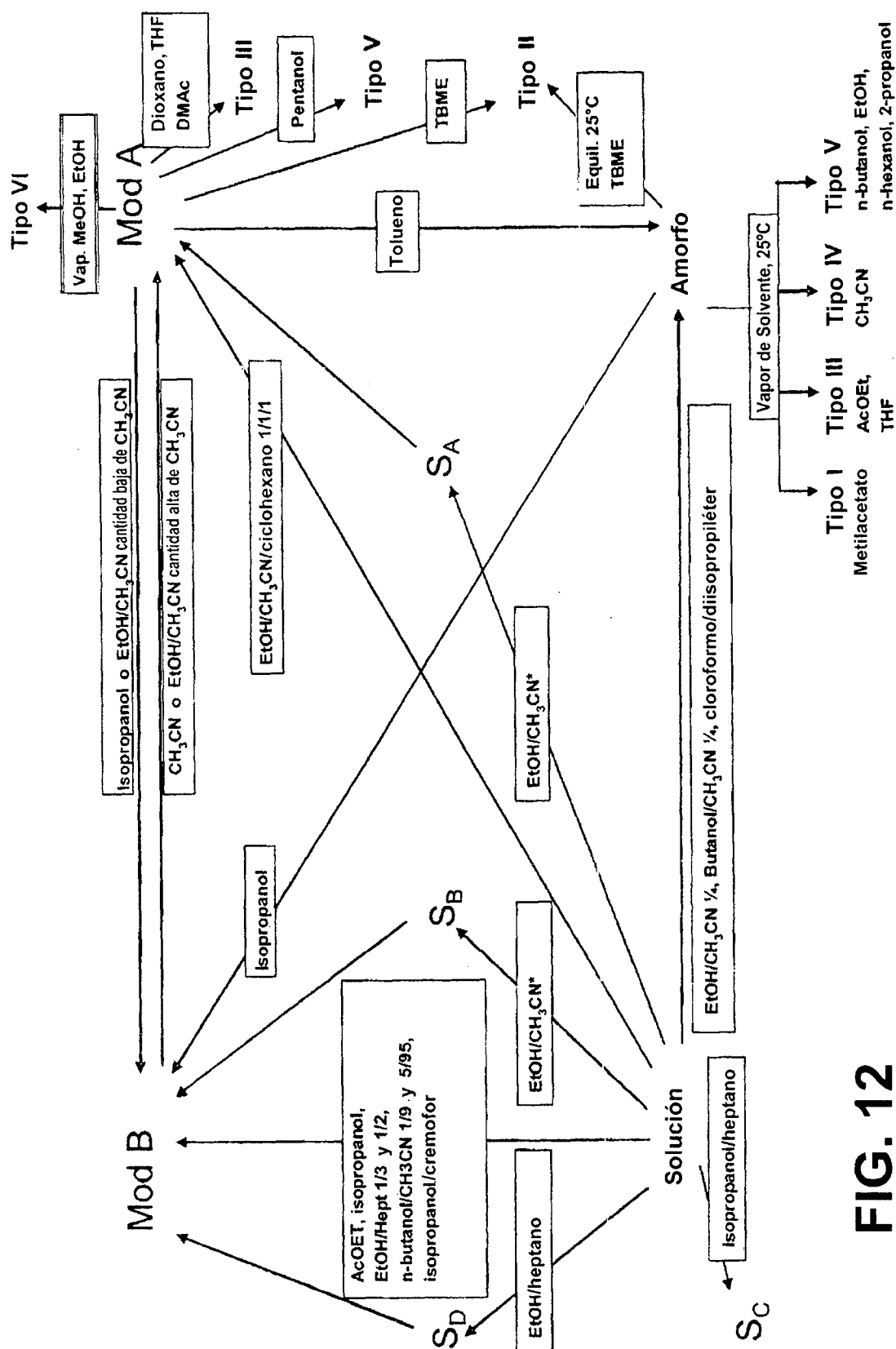


FIG. 12

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009573

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K31/165 C07C237/20 A61P9/12		
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 C07C		
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, BEILSTEIN Data, WPI Data, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	SANDHAM D A ET AL: "A convergent synthesis of the renin inhibitor CGP605368" TETRAHEDRON LETTERS, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 41, no. 51, 16 December 2000 (2000-12-16), pages 10091-10094, XP004225223 ISSN: 0040-4039 Scheme 4; page 10094, first paragraph	1-42
X	WO 02/02508 A (SPEEDEL PHARMA AG [CH]; HEROLD PETER [CH]; STUTZ STEFAN [CH]; SPINDLER) 10 January 2002 (2002-01-10) page 37, line 9 - page 38, line 11 ----- -/--	1-42
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.		
☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance 'E' earlier document but published on or after the international filing date 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) 'C' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention '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. 'G' document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 15 February 2008		Date of mailing of the international search report 25/02/2008
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Cooper, Simon

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2007/009573

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2006/024501 A (NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS PHARMA GMBH [AT]; SEDELMEIER GOTTFRIED [DE]) 9 March 2006 (2006-03-09) example 11	1-42
X	EP 0 678 503 A1 (CIBA GEIGY AG [CH] NOVARTIS AG [CH]; NOVARTIS ERFIND VERWALT GMBH [AT]) 25 October 1995 (1995-10-25) cited in the application example 83	1-42

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2007/009573

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0202508	A	10-01-2002	AR 029564 A1	02-07-2003
			AU 7376301 A	14-01-2002
			BR 0112362 A	13-05-2003
			CA 2414847 A1	10-01-2002
			CN 1440381 A	03-09-2003
			EP 1296935 A1	02-04-2003
			HU 0301463 A2	29-09-2003
			JP 2004502667 T	29-01-2004
			MX PA02012628 A	10-09-2004
			NO 20030012 A	03-03-2003
			NZ 523088 A	25-06-2004
			PL 358887 A1	23-08-2004
			US 2003149303 A1	07-08-2003
			WO 2006024501	A
CA 2576749 A1	09-03-2006			
CN 101010281 A	01-08-2007			
EP 1789377 A1	30-05-2007			
KR 20070045300 A	02-05-2007			
US 2007208055 A1	06-09-2007			
EP 0678503	A1	25-10-1995	AT 183997 T	15-09-1999
			AU 699516 B2	10-12-1998
			AU 1642195 A	26-10-1995
			BR 1100656 A3	06-06-2000
			CA 2147056 A1	19-10-1995
			CN 1117960 A	06-03-1996
			CN 1550491 A	01-12-2004
			CY 2208 A	08-11-2002
			CZ 9500976 A3	15-11-1995
			DE 59506707 D1	07-10-1999
			DK 678503 T3	20-03-2000
			ES 2137478 T3	16-12-1999
			FI 951771 A	19-10-1995
			GR 3031997 T3	31-03-2000
			HK 1070881 A1	19-01-2007
			HU 74074 A2	28-10-1996
			HU 71701 A2	29-01-1996
			IL 113403 A	24-07-2001
			JP 3240322 B2	17-12-2001
			JP 8081430 A	26-03-1996
			LU 91373 A9	31-12-2007
			NL 300296 I1	03-12-2007
			NO 951441 A	19-10-1995
			NO 2007011 I1	11-12-2007
			NZ 270936 A	24-06-1997
			TW 402582 B	21-08-2000
			US 5559111 A	24-09-1996
			ZA 9503050 A	08-11-1995
			ZA 9503051 A	18-10-1995
			ZA 9503052 A	18-10-1995



No. 09-057907 - 00000-0000

Fecha: 2009-06-04 15:19:43 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 209

REQUISITOS MÍNIMOS PARA ADMISIÓN A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION []

MODELO DE UTILIDAD []

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente [X]
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [X]
- ◇ Descripción de la invención [X]
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes [X]
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas [X]

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de 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 []

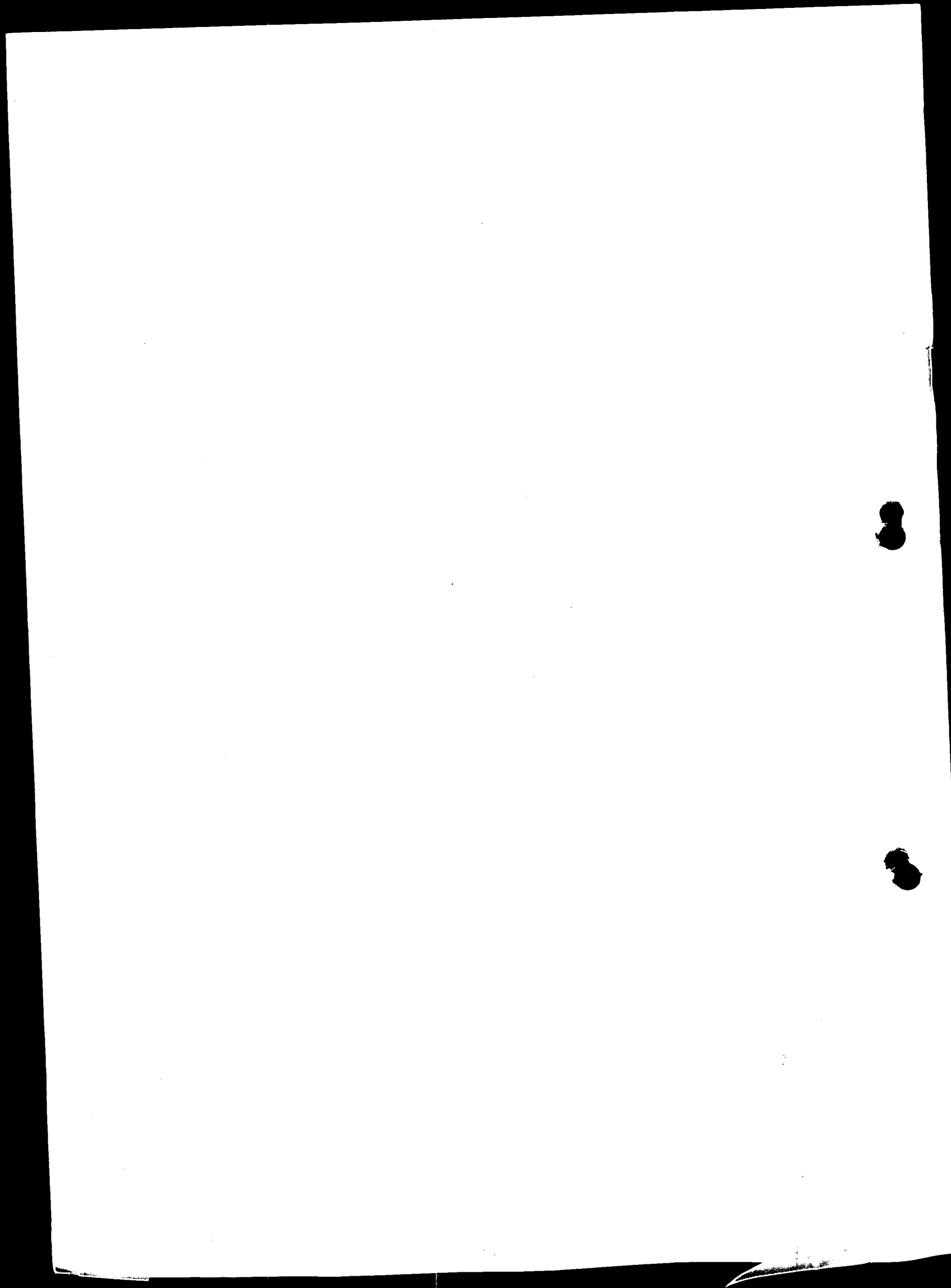
- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado []
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud []
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado []
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

Sandra Rodríguez
Firma Responsable

Fecha Julio 4 9



REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 57907
	Solicitud internacional	PCT/UE2007/009573
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6785

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha 12 JUN. 2009
adpall

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

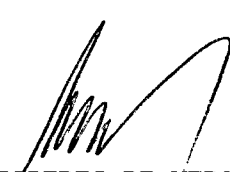
Doctor(a)
OLARTE GARCIA CARLOS REYNALDO
Apoderado(a) y/o Representante de
NOVARTIS AG

REFERENCIA	Radicación No.	9 57907
	Solicitud internacional	PCT/UE2007/009573
	Fecha inicio fase nacional	07/06/2009
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	6786

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de quince 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.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de
fecha _____
adpall

12 JUN. 2009