

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIÉTÉ (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية والتجارية  
-----

## (12) FASCICULE DE BREVET

(11) N° de publication : **MA 31768 B1**  
(51) Cl. internationale : **A61K 31/165; A61K 9/20;  
A61K 9/28**  
(43) Date de publication : **01.10.2010**

---

(21) N° Dépôt :  
**32758**

(22) Date de Dépôt :  
**08.04.2010**

(30) Données de Priorité :  
**28.09.2007 US 60/975,894**

(86) Données relatives à l'entrée en phase nationale selon le PCT :  
**PCT/EP2008/062769 24.09.2008**

(71) Demandeur(s) :  
**NOVARTIS AG, Lichtstrasse 35 CH-4056 Basel (CH)**

(72) Inventeur(s) :  
**BIANCHI, Jean-Claude ; BUSIES, Heiko ; MEYER, Andreas**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **FORMULATIONS GALENIQUES DE COMPOSES ORGANIQUES**

(57) Abrégé : LA PRÉSENTE INVENTION PORTE SUR UNE FORME POSOLOGIQUE ORALE SOLIDE COMPACTÉE AU ROULEAU COMPRENANT UNE QUANTITÉ THÉRAPEUTIQUEMENT EFFICACE D'ALISKIRÈNE, OU D'UN SEL PHARMACEUTIQUEMENT ACCEPTABLE DE CELUI-CI, L'INGRÉDIENT ACTIF ÉTANT PRÉSENT DANS UNE QUANTITÉ DE PLUS DE 38 % EN POIDS SUR LA BASE DU POIDS TOTAL DE LA FORME POSOLOGIQUE ORALE. L'INVENTION PORTE ÉGALEMENT SUR UN PROCÉDÉ DE PRÉPARATION DE LADITE FORME POSOLOGIQUE ORALE SOLIDE.

**ABREGE**

La présente invention se rapporte à une forme de dosage orale solide compactée au rouleau compresseur comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est présent selon une quantité supérieure à 38% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale, ainsi qu'à un procédé de préparation de ladite forme de dosage orale solide.

(VINGT DEUX PAGES)

NOVARTIS AG.  
P. P. SABA & CO., Casablanca

31233  
01 OCT 2010Préparations galéniques de composés organiques

5

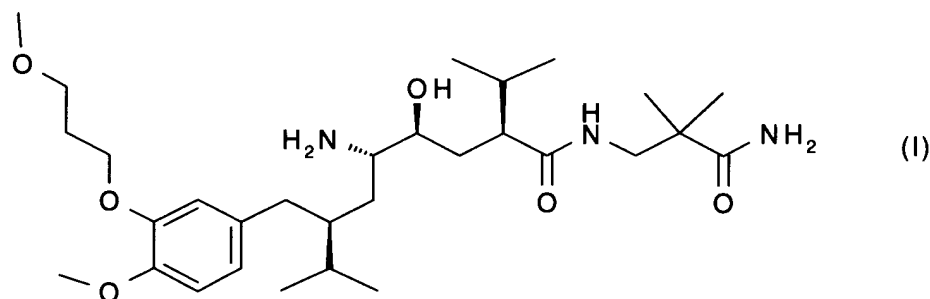
La présente invention se rapporte à des formes de dosage orales solides comprenant un inhibiteur de la rénine oralement actif, aliskirène, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, en tant qu'ingrédient actif dans un milieu véhicule adéquat. Plus particulièrement, la présente invention prévoit des préparations galéniques comprenant de l'aliskirène, de préférence un de ses sels d'hémi-fumarate ou de nitrate, seul ou en combinaison avec un autre agent actif. La présente invention se rapporte également à leur procédé de préparation et à leur utilisation en tant que médicaments.

Par la suite, le terme « aliskirène », s'il n'est pas défini de façon spécifique, doit être compris comme désignant la base libre et un de ses sels, tout particulièrement un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, de préférence un de ses hémi-fumarates.

La rénine libérée par les reins clive l'angiotensinogène dans la circulation de façon à former le décapeptide angiotensine I. Celui-ci est à son tour clivé par l'enzyme de conversion de l'angiotensine dans les poumons, les reins et les autres organes de façon à former l'octapeptide angiotensine II. L'octapeptide augmente la pression sanguine à la fois directement par vasoconstriction artérielle et indirectement en libérant à partir des glandes surrénales l'hormone aldostérone qui retient l'ion sodium ; cette augmentation est accompagnée d'une augmentation au niveau du fluide extracellulaire. Les inhibiteurs de l'activité enzymatique de la rénine entraînent une réduction au niveau de la formation de l'angiotensine I. Par conséquent, une quantité plus faible d'angiotensine II est produite. La concentration réduite de cette hormone peptidique active est la cause directe, p.ex., de l'effet anti-hypertenseur des inhibiteurs de la rénine. De même, les inhibiteurs de la rénine, ou leurs sels, peuvent être employés, p.ex., en tant qu'anti-hypertenseurs ou pour traiter l'insuffisance cardiaque congestive.

L'inhibiteur de la rénine, aliskirène, tout particulièrement, un de ses hémi-fumarates, est connu pour être efficace dans le traitement de la réduction de la

pression sanguine indépendamment de l'âge, du sexe ou de la race et est également bien toléré. L'aliskirène sous forme d'une base libre est représenté par la formule suivante :



5 et est chimiquement défini en tant que 2(*S*),4(*S*),5(*S*),7(*S*)-*N*-(3-amino-2,2-diméthyl-3-oxopropyl)-2,7-di(1-méthyléthyl)-4-hydroxy-5-amino-8-[4-méthoxy-3-(3-méthoxy-propoxy)phényl]-octanamide. Tel que décrit ci-dessus, la préférence est donnée à son sel d'hémi-fumarate qui est tout particulièrement décrit dans EP 678 503 A à l'Exemple 83.

10 L'administration d'un tel agent pharmaceutique par voie orale est préférée à une administration par voie parentérale car elle permet aux patients de procéder à l'administration par eux-mêmes. En effet, les préparations destinées à une administration par voie parentérale doivent être administrées dans la plupart des cas par un docteur ou un membre du personnel paramédical.

15 Toutefois, l'aliskirène est une substance médicamenteuse difficile à préparer en raison de ses propriétés physicochimiques et il n'est pas sans intérêt de préparer des préparations destinées à une administration par voie orale sous forme de comprimés à l'aide d'un procédé fiable et robuste. De plus, le cas particulier d'une forte dose d'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables (jusqu'à 20 300 mg de la base libre par comprimé), rend nécessaire une charge médicamenteuse très importante de façon à fabriquer des comprimés de taille raisonnable. Jusqu'à présent, seuls des exemples de préparations d'aliskirène granulées par voie humide ont été décrites et développées qui emploient une importante charge médicamenteuse supérieure à 46% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale. Une 25 telle forme de dosage orale solide d'aliskirène est décrite, p.ex., dans WO2005/089729. Toutefois, malgré leur utilité commerciale, les procédés de granulation par voie humide sont moins préférés étant donné qu'ils nécessitent

l'utilisation de liquides de granulation ainsi que des étapes de séchage supplémentaires.

De même, on ressent le besoin de développer une préparation galénique adéquate et robuste qui permette de surmonter les problèmes cités ci-dessus relatifs aux propriétés de l'aliskirène.

De façon surprenante, il a été découvert que des préparations galéniques robustes comprenant de l'aliskirène peuvent être préparées de façon adéquate à l'aide d'un procédé de compaction au rouleau compresseur, ce qui permet d'éviter les problèmes de solvant rencontrés avec le procédé de granulation par voie humide et, par la même occasion, permet d'obtenir à une charge médicamenteuse plus importante ainsi que des préparations présentant au moins d'aussi bonnes caractéristiques que les préparations granulées par voie humide.

Ainsi, la présente invention se rapporte à une forme de dosage orale solide compactée au rouleau compresseur comprenant une quantité thérapeutiquement efficace d'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est présent selon une quantité supérieure à 38% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale, dépendante ou non dépendante de tout matériau d'enrobage ou par capsule employée.

De préférence, la quantité de l'ingrédient actif en % en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale est citée sans tenir compte du poids du matériau d'enrobage ou par capsule employée. De préférence, l'ingrédient actif est présent selon une quantité supérieure à 40% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale.

Selon un exemple de réalisation préféré de la présente invention, l'agent actif, de préférence sous forme d'un sel, tel que l'hémi-fumarate ou le nitrate, est présent selon une quantité comprise dans la gamme allant de 41 à 80%, tel que de 41 à 60%, en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale.

Selon un autre exemple de réalisation préféré de la présente invention, l'agent actif est présent selon une quantité supérieure à 42% et allant jusqu'à 55% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale. Il est particulièrement préférable que l'agent actif soit présent selon une quantité supérieure à 48% voire

allant de 50% ou à 80% en poids sur base du poids total de la forme de dosage orale, de façon à accroître la charge médicamenteuse.

Dans une forme de dosage orale solide, selon la présente invention, dans laquelle l'agent actif consiste entièrement en de l'aliskirène, ou en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, il est préférable que l'agent actif soit présent selon 5 une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 75 mg à environ 600 mg de la base libre par forme de dosage unitaire.

Selon un exemple de réalisation préféré de la présente invention, l'agent actif consiste entièrement en de l'aliskirène, ou en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et est présent selon une quantité comprise dans la 10 gamme allant d'environ 75 à environ 300 mg de la base libre par forme de dosage unitaire.

Selon un autre exemple de réalisation préféré de la présente invention, le dosage de l'aliskirène se présente sous forme d'un de ses hémi-fumarates et est 15 présent selon une quantité d'environ 83, d'environ 166, d'environ 332 ou d'environ 663 mg par forme de dosage unitaire, c-à-d correspondant à 75 mg, 150 mg ou 300 mg de la base libre par forme de dosage unitaire.

Les formes de dosage orales solides selon la présente invention permettent l'administration de l'ingrédient actif dans une forme orale plus petite que cela n'a été 20 possible jusqu'à présent pour une dose unitaire donnée de l'agent actif. De plus, les formes de dosage orales obtenues sont stables à la fois durant le processus de production et durant le stockage, p.ex. pendant environ 2 ans dans des conditionnements conventionnels, p.ex. des plaquettes d'aluminium scellées.

Les pourcentages donnés ci-dessus et ci-dessous sont basés sur l'utilisation 25 d'un sel tel que l'hémi-fumarate ou le nitrate, et si de l'acide libre ou d'autres sels sont employés, les pourcentages seront adaptés en conséquence. En ce qui concerne les pourcentages employés dans la présente, les nombres se référant à l'aliskirène, donc se référant à l'acide libre ou au sel, se rapportent tout particulièrement à l'hémi-fumarate ou au nitrate.

30 Les termes « quantité efficace » ou « quantité thérapeutiquement efficace » se rapportent à la quantité de l'ingrédient ou de l'agent actif qui arrête ou réduit la progression de la maladie à traiter ou qui, autrement, soigne complètement ou

partiellement, ou agit de façon palliative sur la maladie. Les termes « produits », « substances actives », « ingrédients actifs », « agents actifs » etc. tels qu'employés dans la présente se rapportent aux composants a) et b) sauf indication contraire. Chacun des composants a) ou b) peut être repris sous le terme de « produit »,  
5 « substance active », « ingrédient actif », « agent actif », etc..

Ci-dessus et ci-dessous, le terme « aliskirène », s'il n'est pas précisément défini, doit être compris comme désignant à la fois la base libre et un de ses sels, tout particulièrement un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, tel qu'un héli-fumarate, un hydrogénosulfate, un orotate ou un nitrate, de préférence un de ses  
10 héli-fumarates.

L'aliskirène, ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, peut, p.ex., être préparé à l'aide d'un procédé connu en soi, tout particulièrement tel que décrit dans le brevet EP 678 503 A, p.ex., à l'Exemple 83.

Une forme de dosage orale solide comprend une capsule ou, de préférence,  
15 un comprimé ou un comprimé enrobé d'un film.

Une forme de dosage orale solide selon l'invention comprend des additifs ou des excipients qui conviennent dans le cadre de la préparation de la forme de dosage orale solide selon la présente invention. Des aides à la fabrication de comprimés, généralement employés pour la fabrication de comprimés, peuvent être  
20 employés et il est fait référence à l'abondante littérature sur le sujet, voir tout particulièrement « *Lexicon der Hilfstoffe* », Fiedler, 4<sup>ème</sup> Edition, ECV Aulendorf 1996, qui est incorporé à la présente sous forme de référence. Ces additifs pharmaceutiquement acceptables comprennent, sans toutefois y être limités, des charges ou des diluants, des liants, des délitants, des lubrifiants, des glissants, des  
25 agents stabilisants, des tensioactifs, des formateurs de film, des ramolissants, des pigments et analogues. La quantité de chaque additif dans la combinaison fixe pharmaceutique orale peut varier dans des gammes qui sont conventionnelles dans le domaine.

Les charges adéquates comprennent, sans limitation, la cellulose microcristalline (p.ex., la cellulose MK), le mannitol, le saccharose ou d'autres sucres ou dérivés de sucre, l'hydrogénophosphate de calcium, l'amidon, de préférence l'amidon de maïs, l'hydroxypropyl cellulose faiblement substitué,  
30

l'hydroxyéthyl cellulose, l'hydroxypropyl méthyl cellulose, et des combinaisons de ceux-ci, de préférence, la cellulose microcristalline, p.ex., les produits disponibles sous les noms de marques AVICEL, VIVAPUR, FILTRAK, HEWETEN ou PHARMACEL. Lorsqu'elle est présente, une charge peut être employée selon une

5 quantité comprise dans la gamme allant d'environ 12 % à environ 50 %, de préférence d'environ 10% à environ 45%, de préférence encore d'environ 15% à environ 40% en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). De préférence, en raison de la possibilité d'obtenir une importante charge médicamenteuse à l'aide d'une compression au rouleau

10 compresseur, une charge peut être employée selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 3 % à environ 50 %, de préférence d'environ 5% à environ 45%, de préférence encore d'environ 7% à environ 40% en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). La charge peut être contenue dans la phase interne ainsi que dans la phase externe, de préférence au

15 moins dans la phase interne. De préférence, la quantité de la charge est maintenue relativement faible comparativement aux mélanges typiques subissant une compression au rouleau compresseur.

Les liants adéquats comprennent, sans limitation, la polyvinylpyrrolidone (PVP), telle que, p.ex., PVP K 30 ou PVP90F, les polyéthylène glycols (PEG), p.ex.,

20 PEG 4000, l'hydroxypropylméthyl cellulose, l'hydroxypropyl cellulose, l'amidon pré-gélatiné et des combinaisons de ceux-ci. En raison des ses propriétés physico-chimiques, la cellulose microcristalline (p.ex., cellulose MK), agit en tant que liant « sec » et doit être considérée comme un liant. Toutefois, dans le cadre de la présente invention, la cellulose microcristalline est classée en tant que charge et non en tant

25 que liant. Lorsqu'elle est présente et si l'on ne considère pas la cellulose microcristalline comme un liant, on peut employer un liant dans la phase interne selon une quantité comprise entre environ 0,01% et environ 10%, de préférence entre environ 0,1 % et environ 5%, en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). De préférence, aucun liant supplémentaire

30 n'est employé en plus de la cellulose microcristalline.

Les lubrifiants adéquats comprennent, sans limitation, le stéarate de magnésium, le silicate d'aluminium ou de calcium, l'acide stéarique, la CUTINA



(huile de ricin hydrogénée), le PEG 4000-8000, le talc, le béhénate de glycéryle, le fumarate de sodium stéaryle (PRUV) et des combinaisons de ceux-ci, de préférence le stéarate de magnésium. Lorsqu'il est présent, un lubrifiant peut être employé selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 0,1% à environ 5%, de préférence d'environ 0,5% à environ 4%, de préférence encore, d'environ 1,1% à environ 3,3% en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). Selon un exemple de réalisation, un lubrifiant peut être employé selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 0,1% à environ 8%, de préférence d'environ 0,5% à environ 6%, de préférence encore d'environ 1% à environ 6% en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). De préférence, la forme de dosage contient un lubrifiant à la fois dans la phase externe et dans la phase interne.

Les délitants adéquats comprennent, sans limitation, la carboxyméthylcellulose de calcium (CMC-Ca), la carboxyméthylcellulose de sodium (CMC-Na), la PVP réticulée (p.ex. CROSPVIDONE, POLYPLASDONE ou KOLLIDON XL), l'acide alginique, l'alginate de sodium et la gomme de guar, de préférence la PVP réticulée (PVP XL, CROSPVIDONE), la CMC réticulée (Ac-Di-Sol), l'amidon de carboxyméthyl-Na (PIRIMOJEL et EXPLOTAB) ou des combinaisons de ceux-ci. Les délitants particulièrement préférés comprennent la PVP réticulée, de préférence la PVPP XL et/ou la CMC réticulée (Crosscarmellose de Sodium, Vivasol, AC-Di-Sol). Lorsqu'il(s) est (son) présent(s), le(s) délitant(s) peut (peuvent) être employé(s) selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 5 % à environ 30 %, de préférence d'environ 10 % à environ 25 %, en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). En fonction de la composition et des autres additifs, les délitants peuvent être contenus dans la phase interne uniquement ou dans la phase interne ainsi que dans la phase externe.

Les glissants adéquats comprennent, sans limitation, le dioxyde de silice colloïdale (p.ex., Aérosil 200), le trisilicate de magnésium, la cellulose en poudre, le talc et des combinaisons de ceux-ci. La préférence est donnée au dioxyde de silice colloïdale. Lorsqu'il est présent et si l'on ne considère pas l'amidon comme un glissant, un glissant peut être employé selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 0,05% à environ 5%, de préférence d'environ 0,1% à environ 3%, tel

que d'environ 0,1% à environ 1%, en poids de la forme de dosage (préalablement à tout éventuel enrobage à l'aide d'un film). En fonction de la composition et des autres additifs, les glissants peuvent être contenus dans la phase interne uniquement ou dans la phase interne ainsi que dans la phase externe. De préférence, un glissant  
5 est présent de façon à accroître les propriétés de flux du matériau subissant la compaction au rouleau compresseur.

Les formes de dosage orales solides de la présente invention peuvent faire preuve d'une faible friabilité non supérieure à 0,8%, de préférence non supérieure à 0,6 %. La friabilité est mesurée à l'aide de procédés standards connus de l'homme de  
10 métier, voir la procédure harmonisée décrite dans les pharmacopées USP <1216> et EP 2.9.7 et JP.

Les formes de dosage orales solides de la présente invention font également preuve d'une dureté adéquate (p.ex. une dureté moyenne comprise dans la gamme allant d'environ 110 N à environ 250 N). Une telle dureté moyenne est déterminée  
15 préalablement à l'application de tout revêtement à l'aide d'un film sur la forme de dosage solide.

A cet égard, un exemple de réalisation préféré de la présente invention se rapporte aux formes de dosage orales solides qui sont enrobées d'un film. Les revêtements à l'aide d'un film adéquats sont connus et disponibles dans le commerce  
20 ou peuvent être fabriqués à l'aide de procédés connus. Généralement, les matériaux de revêtement sont des polymères hydrophiles, tels que le polyéthylène glycol, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxyméthylcellulose et l'hydroxypropylméthylcellulose ou analogues ; parmi eux, la préférence est donnée à l'hydroxypropylméthyl cellulose. Les ingrédients de  
25 la composition de revêtement comprennent des plastifiants, p.ex. des polyéthylène glycols (p.ex. polyéthylène glycol 6000), du triéthylcitrate, du diéthyl phtalate, du propylène glycol, de la glycérine selon des quantités conventionnelles, ainsi que des opacifiants tels que l'oxyde de titane, et des colorants, p.ex. l'oxyde de fer, les laques d'aluminum, etc. Généralement, un matériau de revêtement est appliqué selon une  
30 quantité qui permet de procurer un film de revêtement compris dans la gamme allant d'environ 1% à environ 6% en poids de la forme de dosage orale solide. Des mélanges secs, tels que des mélanges de Sepifilm ou d'Opadry, préparés par

Colorcon Corp. sont de préférence employés. Ces produits sont des pré-mélanges secs préparés individuellement de polymères formant un film, d'opacifiants, de colorants et de plastifiants qui sont également transformés en des suspensions aqueuses de revêtement.

5 Le film de revêtement peut généralement être appliqué de façon à parvenir à une augmentation de la forme de dosage orale solide d'environ 1 à 10 poids%, et, de préférence d'environ 2 à 6 poids%.

Le film de revêtement peut généralement être appliqué à l'aide de techniques conventionnelles dans une turbine à dragéfier ou dans un appareil à lit  
10 fluidisé employant de l'eau et/ou des solvants organiques conventionnels (p.ex., alcool méthylique, alcool éthylique, alcool isopropylique), des cétones (acétone), etc.

Un autre exemple de réalisation de la présente invention se rapporte à un procédé de fabrication d'une forme de dosage orale solide selon la présente invention. Une telle forme de dosage orale solide peut être préparée à l'aide du  
15 procédé suivant qui comprend les étapes de compaction à l'aide d'un rouleau compresseur de l'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, de pair avec des additifs pharmaceutiquement acceptables, éventuellement de mélange avec d'autres additifs pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement de compression du mélange final en un comprimé.

20 Plus particulièrement, le procédé comprend les étapes de :

- (a) mélange de l'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un de ses additifs pharmaceutiquement acceptables ;
- (b) tamisage de l'aliskirène mélangé, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un de ses additifs pharmaceutiquement acceptables ;
- 25 (c) mélange du matériau tamisé ;
- (d) compression à l'aide d'un rouleau compresseur du matériau mélangé de façon à former un matériau compacté ;
- (e) broyage du matériau compacté de façon à former un matériau broyé repris sous le nom de granulé d'aliskirène ;
- 30 (f) éventuellement, mélange du matériau broyé avec la phase externe, c-à-d avec les additifs pharmaceutiquement acceptables de façon à former un mélange final ;

(g) éventuellement, compression du mélange final de façon à former un comprimé ; et

(h) éventuellement, application d'un film d'enrobage de façon à obtenir des comprimés enrobés d'un film. De façon alternative, les étapes du procédé (b) et (f) peuvent être réalisées en deux étapes, comprenant un premier mélange avec de l'aliskirène ou un granulé d'aliskirène, resp. et les additifs sans le lubrifiant et un second mélange (final) du premier mélange avec le lubrifiant

Une attention toute particulière est donnée aux nombreux procédés connus de granulation, tamisage et mélange employés dans le domaine, p.ex. un malaxeur à écoulement libre ou un mélangeur-culbuteur, de compression en comprimés sur une presse à poinçon unique ou rotative destinée à la fabrication de comprimés ou par compaction sur un équipement doté d'un rouleau compresseur. L'étape de tamisage peut être réalisée à l'aide de tout dispositif adéquat, p.ex. à l'aide d'un tamis oscillant ou de tamis à main/vibrant. Les étapes de mélange peuvent être réalisées à l'aide de tout dispositif adéquat. Généralement, l'aliskirène ou le granulé d'aliskirène et les additifs pharmaceutiquement acceptables sont transférés dans un récipient adéquat tel qu'un mélangeur par diffusion.

L'étape de compaction peut être réalisée à l'aide de tout dispositif adéquat. Généralement, la compaction est réalisée à l'aide d'un rouleau compresseur dont la force de compaction (pour des machines à l'échelle de développement) est comprise dans la gamme allant d'environ 1 kN/cm à environ 20 kN/cm i.O., de préférence entre environ 2 et 10 kN/cm. Selon un exemple de réalisation, on emploie une force de compaction (pour des machines à l'échelle de développement) comprise dans la gamme allant d'environ 2 kN à environ 6 kN/cm i.O., de préférence entre environ 3 et 5 kN/cm. La compaction peut être réalisée en transformant les poudres mélangées en de gros comprimés dont la taille est ensuite réduite. De préférence, le dispositif employé est un Roller Compactor Type TF Mini, commercialisé par la société Freund Corporation. Lorsque l'on emploie cet équipement, la vitesse de la vis est adéquatement ajustée de façon à assurer la qualité du matériau compacté à l'aide du rouleau compresseur. De préférence, la vitesse de la vis est supérieure à 15 tours/min, tel que de 20 à 30 tours/min. De plus, lorsque l'on emploie cet équipement, la vitesse du rouleau est adéquatement ajustée de façon à assurer la

qualité du matériau compacté à l'aide du rouleau compresseur. De préférence, la vitesse du rouleau est comprise entre 3 et 5 tours/min. Il est également préférable qu'aucune force de pré-compression ne soit appliquée.

L'étape de broyage/tamisage peut être réalisée à l'aide de tout dispositif adéquat. Généralement, le matériau compacté (la « phase interne ») est broyé à l'aide d'un tamis ou d'un tamis/broyeur oscillant dont le tamis présente une taille des maille d'au moins 1,0 mm, tel que 1,0 ou 1,2 mm. De préférence, la matériau broyé est mélangé, souvent avec les additifs pharmaceutiquement acceptables, tels que des lubrifiants, des charges, des délitants et des glissants (la « phase externe »), dans un mélangeur à diffusion.

La préférence, en ce qui concerne le broyage/tamisage est donnée à un Gerteis 3-W-Polygran FACTOR p.ex. Minipactor 250/25/3 qui présente les caractéristiques générales suivantes : largeur de fente : 1,0 à 5,0 mm, de préférence 2,0 à 4,0 mm ; vitesse du rouleau : 2,5 à 15 tours/min, de préférence 2,5 à 10 tours/min ; largeur de maille : 0,8 à 2,00 mm, de préférence 1,0 à 1,5 mm.

Les préparations résultantes, conformément à la présente invention présentent les avantages suivants :

- une charge médicamenteuse relativement importante peut être facilement obtenue ;
- la préparation de doses fixes pharmaceutiques orales présentant des caractéristiques de dureté, résistance à la friabilité, temps de désintégration, etc. est possible ;
- la tendance à coller et le faible écoulement de la substance médicamenteuse sont réduits au minimum ;
- un procédé de fabrication robuste est obtenu ;
- l'extrapolation de la préparation et un procédé dont les performance peuvent être reproduites sont envisagés ; et
- une stabilité suffisante permettant d'obtenir une durée de conservation raisonnable est obtenue;
- des temps de transformation plus courts sont obtenus tout particulièrement en raison de l'absence de toute étape de séchage ; le procédé est ainsi rendu plus économique ;

- on obtient des comprimés de taille plus petite tout en préservant la même quantité d'ingrédient actif ;
- diminution des coûts de conditionnement ;
- augmentation du nombre de comprimés par lot.

5 Comparativement au procédé de granulation par voie humide de l'art antérieur, la compaction à l'aide d'un rouleau compresseur telle que décrite dans la présente offre un procédé bien plus économique qui ne requiert pas l'utilisation de solvants et d'étapes de séchage supplémentaires et qui permet en même temps d'obtenir des formes de dosage orales solides à forte charge médicamenteuse, de  
10 préférence bien supérieure à la charge médicamenteuse qui est obtenue pour les composés préparés à l'aide du procédé de granulation par voie humide, ce qui permet de produire des composés de taille plus petite et convenant mieux aux patients.

L'invention se rapporte également à un procédé de préparation de formes de dosage orales solides telles que décrites dans la présente. Une telle forme de  
15 dosage orale solide peut être produite en transformant les composants tels que définis dans la présente selon des quantités appropriées, de façon à former des formes de dosage orales solides.

Les formes de dosage orales solides de la présente invention sont utiles pour diminuer la pression sanguine, soit systolique, soit diastolique, voire les deux.  
20 Les maladies envers lesquelles la présente invention est utile comprennent, sans limitation, l'hypertension (de type malin, essentiel, réno-vasculaire, diabétique, systolique isolé ou de tout autre type secondaire), l'insuffisance cardiaque congestive, l'angor (soit stable, soit instable), l'infarctus du myocarde, l'athérosclérose, la néphropathie diabétique, la myopathie cardiaque diabétique,  
25 l'insuffisance rénale, la maladie vasculaire périphérique, l'hypertrophie du ventricule gauche, le dysfonctionnement cognitif (tel que la maladie d'Alzheimer) et l'accident cérébrovasculaire, la migraine et l'insuffisance cardiaque chronique.

La présente invention se rapporte également à un procédé de traitement de l'hypertension (de type malin, essentiel, réno-vasculaire, diabétique, systolique isolé  
30 ou de tout autre type secondaire), de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor (soit stable, soit instable), de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance

rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, p.ex., la maladie d'Alzheimer, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de l'insuffisance cardiaque chronique qui consiste à administrer à un animal, y compris un patient humain, nécessitant un tel  
5 traitement, une forme de dosage orale solide thérapeutiquement efficace selon la présente invention.

La présente invention se rapporte également à l'utilisation d'une forme de dosage orale solide selon la présente invention dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension (de type malin, essentiel, réno-vasculaire,  
10 diabétique, systolique isolé ou de tout autre type secondaire), de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor (soit stable, soit instable), de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, p.ex., la  
15 maladie d'Alzheimer, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de l'insuffisance cardiaque chronique.

La présente invention se rapporte également à une composition pharmaceutique destinée au traitement de l'hypertension (de type malin, essentiel, réno-vasculaire, diabétique, systolique isolé ou de tout autre type secondaire), de  
20 l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor (soit stable, soit instable), de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, p.ex., la maladie d'Alzheimer, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de  
25 l'insuffisance cardiaque chronique, comprenant une forme de dosage orale solide selon la présente invention.

Enfin, la dose exacte de l'agent actif et de la préparation particulière à administrer dépend de divers facteurs, p.ex., la maladie à traiter, la durée souhaitée du traitement et le taux de libération de l'agent actif. Par exemple, la quantité de  
30 l'agent actif souhaitée et son taux de libération peuvent être déterminés sur base de techniques *in vitro* ou *in vivo* connues, de la durée pendant laquelle une

concentration d'agent actif déterminée dans le plasma sanguin reste à un niveau acceptable en vue de parvenir à un effet thérapeutique.

La description ci-dessus décrit entièrement l'invention y compris ses exemples de réalisation. Les modifications et améliorations apportées aux exemples de réalisation décrits dans la présente sont comprises dans le cadre des revendications annexées. Sans procéder à toute élaboration superflue, on pense qu'un homme de métier peut, à l'aide de la description qui précède, employer la présente invention dans sa plus grande étendue. Par conséquent, les exemples doivent être construits à titre illustratif uniquement et sans limiter en rien l'étendue de la présente invention.

**Exemple 1 : Préparations de comprimés & Paramètres du procédé**

Compositions de comprimés d'aliskirène de 300 mg (base libre) en mg/unité.

15

	<b>Forme de dosage 1</b>	<b>Forme de dosage 2</b>	<b>Forme de dosage 3</b>
<b>Phase interne</b>			
Hémi-fumarate d'aliskirène	331,5 (48,8%)	331,5 (48,8%)	331,5 (43,4%)
Cellulose microcristalline	230,1 (33,8%)	44,1 (6,5%)	118,05 (15,5%)
PVP K 30	-	-	-
Amidon de maïs	-	180,0 (26,5%)	-
Hydrogénophosphate de calcium	-	-	118,05 (15,5%)
Crospovidone	96,4 (14,2%)	86,4 (12,7%)	96,4 (12,6%)
Aérosil 200	2,0 (0,3%)	2,0 (0,3%)	2,0 (0,3%)
Stéarate de magnésium	10,0 (1,5%)	7,0 (1,03%)	7,0 (0,9%)
<b>Total de la phase interne</b>	<b>670,0</b>	<b>651,0</b>	<b>673,0</b>
<b>Phase externe</b>			
Crospovidone	-	10,0 (1,5%)	-
Amidon de carboxy-méthyl-Na (glycolate d'amidon sodique)	-	-	76,0 (10,0%)



Cellulose microcristalline	-	10,0 (1,5%)	-
Aérosil 200	-	2,0 (0,3%)	-
Stéarate de magnésium	10,0 (1.5%)	7,0 (1,03%)	14,4 (1,9%)
<b>Poids total</b>	<b>680,0</b>	<b>680,0</b>	<b>763,4</b>
Epaisseur, moyenne (mm)	7,2	6,7	7,0
Dureté, moyenne (N)	200	200	182

Les composants du comprimé d'aliskirène sont mélangés, granulés et compressés tel que décrit dans la présente pour la préparation d'un comprimé d'aliskirène compressé à l'aide d'un rouleau compresseur à l'aide du Roller 5 Compactor Type TF Mini de la société Freund Corporation ; les paramètres de transformation sont les suivants :

	<b>Forme de dosage 1</b>	<b>Forme de dosage 2</b>	<b>Forme de dosage 3</b>
<b>Charge principale</b>	<b>Cellulose microcrist.</b>	<b>Amidon de maïs/ cell. microcrist.</b>	<b>Hydrogénophosphate de Ca/ cell. microcrist.</b>
<b>Paramètres de CR (compaction au rouleau)</b>			
Vitesse de la vis (tours/min)	22	22	24
Vitesse du rouleau	5	5	3
Force de Pré-compression (KN)	0	0	0
Force de compression principale (KN)	3 - 4	4,0-4,5	3 - 3,2
<b>Paramètres de broyage/tamissage</b>			
tamis (mm)	1,0	1,0	1,2

**Exemple 2 : Préparations de comprimés & Paramètres du procédé**

Compositions de comprimés d'aliskirène de 300 mg (base libre) en mg/unité.

	<b>Forme de dosage 4</b>		
<b>Phase interne</b>			
Hémi-fumarate d'aliskirène	331,5 (68,4%)		
Cellulose microcristalline	35,0 (7,2%)		
Hydrogénophosphate de calcium	35,0 (7,2%)		
Croscarmellose de sodium	60,0 (12,4%)		
Aérosil 200	2,0 (0,4%)		
Stéarate de magnésium	9,6 (2,0%)		
<b>Total de la phase interne</b>	<b>473,1</b>		
<b>Phase externe</b>			
Aérosil 200	2,0 (0,4%)		
Stéarate de magnésium	9,6 (2,0%)		
<b>Poids total</b>	<b>484,70</b>		
Forme	Ovaloïde 16x6,3		
Epaisseur, moyenne (mm)	6		
Dureté, moyenne (N)	175		

5

Les composants du comprimé d'aliskirène sont mélangés, granulés et compressés tel que décrit dans la présente pour la préparation d'un comprimé d'aliskirène compressé à l'aide d'un rouleau compresseur à l'aide du rouleau compresseur Gerteis MINIPACTOR ; les paramètres de transformation sont les suivants :

10

	<b>Forme de dosage 4</b>		
<b>Charge principale</b>	<b>Cellulose microcrist./ hydrogénophosphate de Ca</b>		
<b>Paramètres de la CR (compaction au rouleau compresseur)</b>			
Espace (mm)	3,0		
Vitesse du rouleau (tours/min)	2,5		
Force de compression (KN/cm)	3		
Mode automatique	On		
<b>Paramètres du broyage/tamissage</b>			
tamis (mm)	1,25		

**REVENDICATIONS**

1. Forme de dosage orale solide compactée au rouleau comprenant une quantité  
thérapeutiquement efficace d'aliskirène, ou d'un de ses sels  
5 pharmaceutiquement acceptables, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est  
présent selon une quantité supérieure à 38% en poids sur base du poids total de  
la forme de dosage orale.
2. Forme de dosage orale solide selon la revendication 1, caractérisée en ce que  
10 l'ingrédient actif est présent selon une quantité supérieure à 40% en poids.
3. Forme de dosage orale solide selon la revendication 1 ou 2, caractérisée en ce  
que l'ingrédient actif est présent selon une quantité comprise dans la gamme  
allant de 41 à 80%, tel que de 41 à 60%, en poids.  
15
4. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que l'ingrédient actif consiste entièrement en de  
l'aliskirène, ou en un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, et est  
présent selon une quantité comprise dans la gamme allant d'environ 75 à  
20 environ 300 mg de la base libre par forme de dosage unitaire.
5. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que l'aliskirène se présente sous forme d'un de  
ses hémi-fumarates, et est présent selon une quantité d'environ 83, d'environ  
25 166 ou d'environ 332 mg par forme de dosage unitaire.
6. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications  
précédentes, caractérisée en ce que la forme de dosage comprend également  
une charge, de préférence selon une quantité allant de 3 à 45 %, tel que de 12 à  
30 45%, en poids de la forme de dosage.

7. Forme de dosage orale solide selon la revendication 6, caractérisée en ce que la charge est de la cellulose microcristalline, de l'amidon de maïs et/ou de l'hydrogénophosphate de calcium.
- 5 8. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la forme de dosage comprend également un délitant, de préférence selon une quantité allant de 5 à 30 % en poids de la forme de dosage.
- 10 9. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la forme de dosage comprend également un lubrifiant, de préférence selon une quantité allant de 0,5 à 6 %, tel que de 0,5 à 4%, en poids de la forme de dosage.
- 15 10. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que la forme de dosage comprend également un glissant, de préférence selon une quantité allant de 0,1 à 3,0 %, tel que de 0,1 à 1,0 en poids de la forme de dosage.
- 20 11. Forme de dosage orale solide selon la revendication 10, caractérisée en ce que le glissant est du dioxyde de silice colloïdale.
- 25 12. Forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications précédentes destinée au traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor, de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de l'insuffisance cardiaque
- 30 chronique.

13. Procédé destiné au traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor, de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de l'insuffisance cardiaque chronique ; ledit procédé consiste à administrer une quantité thérapeutiquement efficace d'une forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 à un patient le nécessitant.
14. Utilisation d'une forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 dans la fabrication d'un médicament destiné au traitement de l'hypertension, de l'insuffisance cardiaque congestive, de l'angor, de l'infarctus du myocarde, de l'athérosclérose, de la néphropathie diabétique, de la myopathie cardiaque diabétique, de l'insuffisance rénale, de la maladie vasculaire périphérique, de l'hypertrophie du ventricule gauche, du dysfonctionnement cognitif, de l'accident cérébrovasculaire, de la migraine et de l'insuffisance cardiaque chronique.
15. Procédé de fabrication d'une forme de dosage orale solide selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 comprenant les étapes suivantes : compaction à l'aide d'un rouleau compresseur d'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables ou d'un de ses additifs pharmaceutiquement acceptables, éventuellement (après tamisage) mélange avec d'autres additifs pharmaceutiquement acceptables, et éventuellement compression du mélange final en un comprimé.
16. Procédé selon la revendication 15 comprenant les étapes suivantes :
- (a) mélange de l'aliskirène, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un de ses additifs pharmaceutiquement acceptables ;
  - (b) tamisage de l'aliskirène mélangé, ou d'un de ses sels pharmaceutiquement acceptables et d'un de ses additifs pharmaceutiquement acceptables ;

- (c) mélange du matériau tamisé ;
- (d) compaction à l'aide d'un rouleau compresseur du matériau mélange de façon à une former un matériau compacté ;
- (e) broyage du matériau compacté de façon à une former un matériau broyé  
5 repris sous le nom de granulé d'aliskirène ;
- (f) éventuellement, mélange du matériau broyé avec la phase externe, c-à-d avec les additifs pharmaceutiquement acceptables de façon à une former un mélange final ;
- (g) éventuellement, compression du mélange final de façon à former un  
10 comprimé ; et
- (h) éventuellement, application d'un film de revêtement de façon à former des comprimés enrobés d'un film. De façon alternative, les étapes du procédé (b) et (f) peuvent être réalisées en deux étapes, comprenant un premier mélange avec de l'aliskirène ou un granulé d'aliskirène, resp. et les additifs sans le  
15 lubrifiant et un second mélange (final) du premier mélange avec le lubrifiant.