

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 543 427**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)
A61J 3/10 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/4196 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.07.2011 E 11731268 (6)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2015 EP 2590630**

(54) Título: **Forma farmacéutica oral de deferasirox**

(30) Prioridad:

08.07.2010 EP 10007059

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

19.08.2015

(73) Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm, DE**

(72) Inventor/es:

**PAETZ, JANA y
RIMKUS, KATRIN**

(74) Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 543 427 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

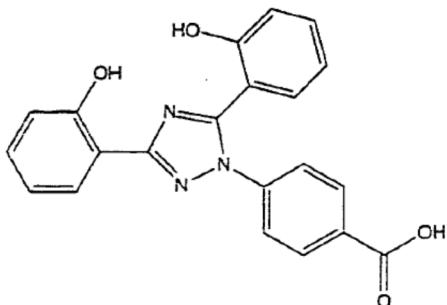
DESCRIPCIÓN

Forma farmacéutica oral de deferasirox

- 5 La invención se refiere a una forma farmacéutica oral de deferasirox, aglutinante, disgregante y opcionalmente agente de capilaridad, en donde la introducción de la forma farmacéutica en agua produce una suspensión en donde las partículas suspendidas tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 µm a 120 µm, y también a un método de producirla.
- 10 Deferasirox es usado para tratar la hemocromatosis crónica (exceso de hierro en el cuerpo), que está causada por transfusiones sanguíneas repetidas.

El nombre de la IUPAC para deferasirox es ácido 4-[3Z,5E]-3,5-bis(6-oxo-1-ciclohexa-2,4-dienilideno)-1,2,4-triazolidina-1-il]benzoico. La estructura química de deferasirox se muestra en la fórmula (1) a continuación:

15



20 En el contexto de esta invención, el término "deferasirox" abarca un compuesto según la fórmula (I) o sales farmacéuticamente aceptables y solvatos y/o hidratos de los mismos. La síntesis de deferasirox se describe en, por ejemplo, la solicitud de patente internacional WO 97/49395.

25 Deferasirox es una sustancia que es poco soluble en agua y, además, tiene malas propiedades para hacer comprimidos (véase el documento WO 2007/045445, página 2, tercer párrafo). En el estado de la técnica, se han hecho varias propuestas sobre cómo formular deferasirox.

30 El documento WO 2009/106824 A2 describe comprimidos efervescentes que contienen deferasirox. Sin embargo, los comprimidos efervescentes son impopulares para muchos pacientes y en algunos casos puede llevar a obediencia reducida con la terapia.

35 El documento WO 2004/035026 A1 divulga comprimidos que se disgregan en agua y que preferiblemente contienen del 28% al 32% de deferasirox y del 10% al 35% de disgregante. Sin embargo, se ha revelado que la formulación propuesta en el documento WO 2004/035026 A1 no es ideal con respecto a la estabilidad de la suspensión resultante, especialmente si la suspensión no se toma inmediatamente, sino solo después de cierto tiempo (como sucede frecuentemente, porque los pacientes disuelven el comprimido pero después de olvidan de tomarlo).

40 El documento WO 2009/135948 A2 se refiere a un método para producir un comprimido que comprende (a) un primer principio activo en una cantidad del 50-90% p/p y (b) uno o más excipientes incluyendo al menos un aglutinante en una cantidad del 10-50% p/p.

45 El documento WO 2009/016359 A1 se dirige a formulaciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de una forma anhidra estable de deferasirox; y un excipiente farmacéuticamente aceptable, en donde dicho deferasirox está sustancialmente libre de sus sales de adición ácidas. Además la solicitud se dirige a preparar dichas formulaciones farmacéuticas y a métodos de usar las formulaciones para tratar afecciones en un sujeto en necesidad de ello.

50 El documento WO 2005/097062 A1 se refiere a comprimidos dispersables que comprenden como principio activo deferasirox ácido 4-[3,5-bis(2hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il]benzoico o sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad desde el 42% al 65% en peso por peso del comprimido total.

El documento WO 03/072084 A1 se dirige a un comprimido de disgregación rápida que comprende un principio activo y uno o más disgregantes en donde el comprimido comprende aglomerados que tienen un tamaño de partícula de aglomerado de al menos 50 µm, dichos aglomerados comprenden al menos el 10% en peso de un superdisgregante seleccionado de celulosa croscarmelosa, crospovidona y glicolato sódico de almidón y que está libre de principio activo.

El documento US 2004/265375 A1 se refiere a un comprimido con disgregación oral que usa celulosa microcristalina silicificada para proporcionar el efecto disgregante. El comprimido contiene al menos el 50% de la celulosa microcristalina silicificada y una cantidad eficaz de un agente activo, especialmente un agente farmacéuticamente activo.

El objeto de la invención era por tanto proporcionar una formulación farmacéutica mejorada para la administración oral de deferasirox. En particular, la intención es proporcionar una forma farmacéutica mejorada que sea capaz de ser tomada ventajosamente como una suspensión acuosa.

Se ha encontrado inesperadamente que se pueden proporcionar formas farmacéuticas orales mejoradas si los excipientes se seleccionan de modo que la administración de la forma farmacéutica en agua produzca una suspensión con un tamaño de partícula específico.

En particular, se ha encontrado que un contenido específico de disgregante o una proporción específica de disgregante respecto al agente activo resuelven el problema ventajosamente.

Normalmente, los disgregantes se usan para producir que un comprimido se disgregue rápidamente y por tanto libere el agente activo del comprimido en un tiempo corto. Habitualmente se emplean en una concentración del 15%, en casos excepcionales hasta el 20% [Die Tablette, W. A. Ritschel, A. Bauer-Brandl]. Se ha encontrado ahora sorprendentemente que deferasirox se puede formular ventajosamente en un comprimido que se disgrega muy rápidamente si la proporción de disgregante es desde más del 35% hasta el 60% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica.

La alta proporción de disgregante tiene un efecto positivo sobre la sedimentación de las partículas y la distribución de las partículas en agua, de modo que se puede obtener una suspensión estable incluso después del almacenamiento.

Es notable que no se tienen que añadir gomas o incluso alcoholes polihídricos para aumentar la viscosidad del medio de suspensión, de modo que en la composición de la invención, incluso sin añadirlos, la sedimentación se contrarresta y de esta manera se pueden obtener suspensiones estables ["Pharmazeutische Technologie", Rudolf Voigt].

Este efecto se puede, por tanto, alcanzar inesperadamente con una alta proporción de disgregante, lo que produce una suspensión estable. Gracias a la alta concentración de disgregante, surgen interacciones intermoleculares en la formulación, que tienen una influencia positiva en la velocidad de sedimentación.

Además, se ha encontrado sorprendentemente en la presente invención que a pesar del alto contenido de disgregante, se pueden obtener comprimidos con dureza y friabilidad ventajosas. Para un experto en la materia, esto era inesperado porque se sabe, por ejemplo, del documento WO 2008/104996 (véase la página 3, último párrafo a la página 4, segundo párrafo) que en comprimidos de dispersión, la adición de disgregante debilita la estructura del comprimido y tiene una influencia muy negativa tanto sobre la dureza como sobre la friabilidad. Por esta razón, el documento WO 2008/104996 propone comprimidos de dispersión sin disgregante en absoluto. De forma similar, el documento WO 2007/045445 propone comprimidos de dispersión de deferasirox con un contenido muy bajo del 4% al 6% de disgregante.

Además, se ha encontrado que el uso de un proceso de granulación, especialmente un proceso de granulación por fusión (o alternativamente un proceso de granulación húmeda específica), permite formas farmacéuticas de deferasirox ventajosas.

El objeto de la invención es por tanto una forma farmacéutica oral que contiene

- (a) deferasirox,
- (b) aglutinante
- (c) disgregante, y
- (d) opcionalmente agente de capilaridad

en donde introducir la forma farmacéutica en agua produce una suspensión en donde las partículas suspendidas tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 a 120 micrómetros, en donde el tamaño medio de partícula se determina 5 minutos después de la que la forma farmacéutica se introduzca en agua por medio de difractometría láser, y en donde la forma farmacéutica contiene desde más del 35% al 60% en peso de disgregante (c), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Además, el objeto de la invención reside en un método de preparar dicha forma farmacéutica oral.

En un aspecto adicional, la invención abarca el uso de deferasirox granulado con disgregantes para la preparación de una suspensión acuosa, en donde las partículas sólidas de la suspensión tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 a 120 micrómetros, en donde el tamaño medio de partícula se determina 5 minutos después de la que la forma farmacéutica se introduzca en agua por medio de difractometría láser.

5 La forma farmacéutica oral es preferiblemente una forma farmacéutica oral sólida, especialmente un comprimido o gránulos, en donde los gránulos pueden estar cargados en bolsitas o cápsulas. Alternativamente, la forma farmacéutica oral también puede estar presente en forma de un jarabe seco. La forma farmacéutica oral está en particular preferiblemente presente en la forma de un comprimido. En particular el comprimido de la invención tiene 10 un tiempo de disgregación de 10 a 90 segundos, más preferiblemente de 20 a 60 segundos. El tiempo de disgregación preferiblemente se determina según Ph. Eur. 6.0, sección 2.9.1, Prueba A, a 35°C.

15 La forma farmacéutica oral de la invención se puede administrar por vía oral. Sin embargo, es preferible que la forma farmacéutica de la invención esté suspendida en agua y que la suspensión resultante se administre. Según la invención, introducir la forma farmacéutica en agua produce una suspensión. La suspensión contiene agua y 20 opcionalmente componentes de la forma farmacéutica de la invención disueltos en la misma, y también componentes sólidos (es decir, no disueltos) de la forma farmacéutica de la invención. Según la invención, las partículas suspendidas (es decir, los componentes sólidos, no disueltos) tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 µm a 120 µm, más preferiblemente de 50 µm a 110 µm, incluso más preferiblemente de 55 µm a 100 µm, en particular preferiblemente de 60 µm a 95 µm y especialmente de 65 µm a 90 µm.

25 Para determinar el tamaño de partícula especificado, la composición de la invención se disuelve en 150 ml de agua (agua purificada según Ph. Eur) a 25°C. El tamaño de partícula se determina 5 minutos después de que la forma farmacéutica se introduzca en el agua. Durante esos 5 minutos, la suspensión se agita, preferiblemente a 50 revoluciones por minuto.

30 El "tamaño de partícula" de una partícula que se va a determinar se entiende para los fines de la invención que significa el diámetro de una partícula equivalente que se asume que es esférica y que tiene el mismo patrón de dispersión de la luz que las partículas que se van a determinar. En esta solicitud, el tamaño de partícula se determina por medio de difractometría láser. Específicamente, se usó un Malvern Instruments Mastersizer 2000 (Software versión 5.54) para determinar el tamaño de partícula. Preferiblemente se usa H₂O (ultrapura) como el medio, sombreando desde el 10 al 30% (especialmente el 20%) y una velocidad de agitación de 2.500 rpm. La muestra se prepara con 5 minutos de agitación, seguido por 2 minutos en un baño ultrasónico al 100%. La muestra se añade hasta que el sombreado está en el intervalo deseado.

35 La evaluación se realiza usando el método de Fraunhofer.

40 "Distribución del tamaño de partícula del intermedio" se debe entender en el contexto de esta invención como que significa la distribución estadística de las partes en volumen basado en todos los tamaños de partículas de las partículas del intermedio. "Parte en volumen" significa la proporción basada en volumen en porcentaje de todas las partículas con un tamaño de partícula definido. El valor D50 de la distribución del tamaño de partícula describe el tamaño de partícula en el que el 50% en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que las partículas correspondientes al valor D50. Asimismo, el 50% en volumen de las partículas tienen entonces un tamaño de partícula mayor que el valor D50. El valor D50 también se denomina el "tamaño medio de partícula".

45 El valor D90 de la distribución del tamaño de partícula según esto describe el tamaño de partícula en el que el 90% en volumen de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que el tamaño de partícula correspondiente al valor D90.

50 El valor D10 de la distribución del tamaño de partícula análogamente describe el tamaño de partícula en el que el 10% en volumen de las partículas tiene un tamaño de partícula menor que el tamaño de partícula correspondiente al valor D10.

55 En una forma de realización preferida, la suspensión habitualmente tiene partículas sólidas con un valor D10 de entre 2,0 µm y 50 µm, preferiblemente entre 3,0 µm y 20 µm.

En una forma de realización preferida, la suspensión habitualmente tiene partículas sólidas con un valor D90 de entre 70 µm y 350 µm, preferiblemente entre 100 µm y 220 µm.

60 La proporción del valor D50 respecto al valor D10 en la suspensión es habitualmente de 25:1 a 2:1, preferiblemente de 15:1 a 3:1. La proporción del valor D90 respecto al valor D50 en la suspensión es habitualmente de 10:1 a 2:1, preferiblemente de 4:1 a 3:1.

65 Se ha mostrado que un contenido específico de disgregante o una proporción específica de disgregante respecto al agente activo en forma farmacéutica oral de la invención es particularmente ventajosa.

Un objeto preferido de la invención es por tanto una forma farmacéutica oral que contiene

- (a) deferasirox
- (b) aglutinante
- (c) disgregante y
- (d) opcionalmente agente de capilaridad

en donde la forma farmacéutica contiene desde más del 35% en peso del disgregante (c), más preferiblemente más del 40% en peso, en particular preferiblemente del 42 al 60% en peso, especialmente del 45 al 55% en peso de disgregante (c), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Cuando se introduce en agua, esta composición de la invención preferiblemente produce una suspensión con la distribución de tamaño de partícula anteriormente mencionada de los componentes no disueltos.

La forma farmacéutica oral de la invención también contiene preferiblemente del 10 al 50% en peso, más preferiblemente del 20 al 35% en peso de deferasirox (a), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Además, la forma farmacéutica oral de la invención contiene preferiblemente del 1 al 25% en peso, más preferiblemente del 2 al 10% en peso de aglutinante (b), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Además, la forma farmacéutica oral de la invención contiene preferiblemente del 5 al 25% en peso, más preferiblemente del 10 al 20% en peso de agente de capilaridad (d), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

Aparte de los componentes (a) a (d), la forma farmacéutica de la invención también puede contener rellenos (e), agentes humectantes y opcionalmente excipientes farmacéuticos adicionales. La forma farmacéutica oral de la invención preferiblemente contiene del 5 al 35% en peso, más preferiblemente del 10 al 20% en peso de relleno (e), basado en el peso total de la forma farmacéutica. La forma farmacéutica oral de la invención preferiblemente contiene del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de agente humectante (f), basado en el peso total de la forma farmacéutica.

En una forma de realización particularmente preferida, la forma farmacéutica oral de la invención por tanto contiene:

- (a) del 10 al 50% en peso, más preferiblemente del 20 al 35% en peso de deferasirox,
- (b) del 1 al 25% en peso, más preferiblemente del 2 al 10% en peso de aglutinante,
- (c) desde más del 35% en peso, más preferiblemente más del 40% en peso, en particular preferiblemente del 42 al 60% en peso de disgregante,
- (d) del 5 al 25% en peso, más preferiblemente del 10 al 20% en peso de agente de capilaridad,
- (e) del 5 al 35% en peso, más preferiblemente del 10 al 20% en peso de relleno,
- (f) del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso de agente humectante,

en donde la proporción en peso deferasirox:disgregante es especialmente de 1,0:1 a 1:3,0, preferiblemente 1,1:2,5, más preferiblemente de 1:2:2,0.

Los componentes (a) a (f) se explicarán en más detalle a continuación.

Deferasirox (a) preferiblemente se usa en la forma del ácido libre, es decir, preferiblemente no en la forma de una sal farmacéuticamente aceptable.

El deferasirox empleado habitualmente tiene un tamaño medio de partícula (D50) de 1 µm a 150 µm, preferiblemente de 5 µm a 100 µm, más preferiblemente de 10 µm a 80 µm, especialmente de 15 µm a 70 µm (medido según el método de dispersión de la luz descrito anteriormente).

En una forma de realización preferida, el deferasirox usado en la forma farmacéutica por sí o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo usada en la forma farmacéutica tiene un contenido en agua del 0,01 al 10% en peso, más preferiblemente del 0,25 al 8,0% en peso, en particular preferiblemente del 0,4 al 6,0% en peso y especialmente del 0,6 al 4,0% en peso. En el contexto de esta solicitud, el contenido en agua se determina preferiblemente según el método de Karl Fischer, usando un culombímetro a 160°C. Preferiblemente se usa un culombímetro Metrohm 831 KF con una célula de titulación sin un diafragma. Habitualmente, se analiza una muestra de 20 mg de deferasirox.

En el contexto de esta invención, el aglutinante (b) generalmente es una sustancia que es capaz de aumentar la potencia de la forma farmacéutica resultante, especialmente los comprimidos resultantes.

El aglutinante (b) puede ser un polímero hidrofílico, especialmente un polímero termoplástico hidrofílico o mezclas de los mismos. Los polímeros hidrofílicos son polímeros que poseen grupos hidrofílicos. Los ejemplos de grupos

hidrofílicos adecuados son hidroxi, amino, carboxi y sulfonato. Además, el polímero hidrofílico preferible que se puede usar para la preparación del intermedio preferiblemente tiene un peso molecular medio en peso de 1.000 a 150.000 g/mol, más preferiblemente de 2.000 a 90.000 g/mol, especialmente de 2.500 a 75.000 g/mol. El peso molecular medio en peso se determina en el contexto de esta solicitud por medio de cromatografía de exclusión molecular.

Cuando el polímero usado como el aglutinante (b) se disuelve en agua en una cantidad del 2% en peso, la solución resultante preferiblemente tiene una viscosidad de 0,1 a 50 mPa·s, más preferiblemente de 1,0 a 8 mPa·s, especialmente de 1 a 5,0 mPa·s, medida a 25°C y determinada según Ph. Eur., 6^a edición, capítulo 2.2.10.

Además de esto, el polímero hidrofílico usado como un aglutinante preferiblemente tiene una temperatura de transición vítreo (T_g) y/o temperatura de fusión (T_s) de al menos 20°C, preferiblemente de más de 20°C a 220°C, más preferiblemente de 40°C a 180°C, incluso más preferiblemente de 40°C a 100°C. La temperatura de transición vítreo es la temperatura a la que el polímero hidrofílico se vuelve frágil cuando se enfriá y blando cuando se calienta. Esto significa que los polímeros hidrofílicos se vuelven blandos a temperaturas mayores que la temperatura de transición vítreo (T_g) y se vuelven plásticamente deformables sin romperse. La temperatura de transición vítreo o la temperatura de fusión se determina por medio de un Mettler-Toledo® DSC1, aplicando una velocidad de calentamiento de 10°C por minuto y una velocidad de enfriamiento de 15°C por minuto. El método de determinación se basa esencialmente en Ph. Eur., 6^a edición, capítulo 2.2.34. Para determinar la T_g o la T_s , el polímero se calienta dos veces (es decir, calienta, enfriá, calienta).

La forma farmacéutica de la invención puede, por ejemplo, comprender los siguientes polímeros hidrofílicos como aglutinantes (b): polisacáridos, tal como hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de ácido acrílico y sus sales, poliacrilamida, polimetacrilatos, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (tal como Kollidon® VA64, BASF), polialquilenglicoles, tal como propilenglicol o preferiblemente polietilenglicol, copolímeros en bloque de polietilenglicol, especialmente copolímeros en bloque de polietilenglicol y polipropilenglicol (Pluronic®, BASF), y mezclas de los polímeros mencionados.

Es preferible usar como el aglutinante (b): hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC), preferiblemente con un peso molecular medio en peso de 20.000 a 90.000 g/mol y/o preferiblemente una proporción de grupos metilo del 10 al 35%; hidroxipropilmetylcelulosa (HPC), preferiblemente con un peso molecular medio en peso de 40.000 a 100.000 g/mol, polivinilpirrolidona, preferiblemente con un peso molecular medio en peso de 10.000 a 60.000 g/mol, especialmente de 12.000 a 40.000 g/mol, copolímero de vinilpirrolidona y acetato de vinilo, especialmente con un peso molecular medio en peso de 40.000 a 75.000 g/mol, polietilenglicol, especialmente con un peso molecular medio en peso de 2.000 a 50.000 g/mol, éter alquílico de polioxetileno y/o alcohol polivinílico, preferiblemente con un peso molecular medio en peso de 1.000 a 50.000 g/mol. Polivinilpirrolidona se usa en particular preferiblemente, especialmente con el peso molecular anteriormente mencionado.

"Disgregantes" (c) es un término generalmente usado para sustancias que aceleran la disgregación de una forma farmacéutica, especialmente un comprimido, después de que se coloca en agua. Los disgregantes adecuados son, por ejemplo, disgregantes orgánicos tal como carragenano, ácido algínico, alginato de sodio, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, carboximetilalmidón de calcio, carboximetilcelulosa entrecruzada, preferiblemente como la sal sódica (croscarmelosa) y/o polivinilpirrolidona entrecruzada (crospovidona). Además, se pueden usar disgregantes inorgánicos tal como bentonitas. Asimismo se pueden usar disgregantes alcalinos. El término "disgregantes alcalinos" significa disgregantes que, cuando se disuelven en agua, producen un nivel de pH de más de 7,0, tal como bicarbonato de sodio, por ejemplo. También se pueden usar mezclas de los disgregantes anteriormente mencionados.

Crospovidona y/o croscarmelosa se usan en particular preferiblemente como disgregantes, especialmente en las cantidades mencionadas anteriormente. En esta solicitud, lactosa y celulosa microcristalina no cuentan como disgregantes.

El disgregante (c) empleado tiene un tamaño medio de partícula (D50) de 30 a 160 µm, más preferiblemente de 50 a 150 µm, en particular preferiblemente de 70 a 130 µm (determinado por medio de difractometría láser como se ha descrito anteriormente).

En general un agente de capilaridad (d) es una sustancia con la capacidad de sacar un líquido biológico (preferiblemente agua) en un sólido (preferiblemente en la forma farmacéutica de la invención, preferiblemente por medio de fisisorción). La fisisorción se define como una forma de adsorción en la que las molécula líquidas se pueden adherir a la superficie el agente de capilaridad, preferiblemente por medio de unión de van der Waals entre la superficie del agente de capilaridad y la molécula líquida adsorbida (preferiblemente agua). Normalmente un agente de capilaridad alcanza esto con o sin hinchamiento. Normalmente, un agente de capilaridad sin hinchamiento que atrae agua tendrá por último un volumen que consiste sustancialmente en el volumen del agente de capilaridad y la cantidad de agua que atrae. En general, un agente de capilaridad con hinchamiento tendrá un volumen que consiste sustancialmente en el volumen del agente de capilaridad, la cantidad de agua que atrae, y un volumen adicional, causado por fuerzas estéricas y moleculares.

En forma farmacéutica oral de la invención, preferiblemente un comprimido, el agente de capilaridad (d) preferiblemente produce la formación de canales o poros. Esto facilita la penetración de las moléculas de agua en la forma farmacéutica, especialmente por fisisorción. Por tanto, la función del agente de capilaridad consiste en transportar agua a las superficie dentro de la forma farmacéutica para de esta manera crear canales en o una red sobre una superficie aumentada. Los agentes de capilaridad (d) empleados preferiblemente tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 30 a 160 µm, más preferiblemente de 50 a 150 µm, en particular preferiblemente de 70 a 130 µm (determinado por medio de difractometría láser como se ha descrito anteriormente).

10 Los ejemplos de agentes de capilaridad usados son: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, sílice coloidal, caolín, dióxido de titanio, sílice ahumada, aluminio, niacinamida, M-Pyrol, bentonita, silicato de magnesio-aluminio, poliéster, polietileno, o mezclas de los mismos. Los agentes de capilaridad de la composición farmacéutica de la presente invención preferiblemente contienen celulosa y derivados de celulosa, tal como celulosa microcristalina silicificada, sílice coloidal, y mezclas de las mismas. La celulosa microcristalina preferiblemente usada es comercialmente obtenible bajo el nombre comercial de Prosllov® y tiene un contenido en sílice del 1 al 3% en peso, preferiblemente del 2% en peso. En esta solicitud, lactosa no cuenta como un agente de capilaridad.

15 La forma farmacéutica oral de la invención, especialmente un comprimido, también puede contener rellenos (e). "Rellenos" generalmente significa sustancias que sirven para formar el cuerpo del comprimido en el caso de comprimidos con pequeñas cantidades de agente activo (por ejemplo, menos del 60% en peso). Esto significa que los rellenos "diluyen" los agentes activos para producir una mezcla de compresión de comprimidos adecuada. El fin normal de los rellenos, por tanto, es obtener un tamaño de comprimido adecuado. Los rellenos (e) empleados preferiblemente tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 30 a 160 µm, más preferiblemente de 50 a 150 µm, en particular preferiblemente de 70 a 130 µm (determinado por medio de difractometría láser como se ha descrito anteriormente).

20 Los ejemplos de rellenos preferidos son lactosa, derivados de lactosa, almidón, derivados de almidón, almidón tratado, quitina, celulosa y derivados de la misma, fosfato de calcio, sacarosa, carbonato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, sulfato de calcio, dextratos, dextrina y/o dextrosa, aceite vegetal hidrogenado.

25 Es particularmente preferible usar lactosa monohidrato como el relleno. En particular, se usa lactosa monohidrato secada por rociado como el relleno. Esta preferiblemente tiene un valor D10 de la distribución del tamaño medio de partícula (determinado por medio de difractometría láser como se ha descrito anteriormente) de 20 a 40 µm, un valor D50 de 60 a 130 µm y un valor D90 de 150 a 300 µm. Además, la lactosa monohidrato secada por rociado tiene una densidad aparente de 550 a 650 g/l y una densidad tras el asentamiento de 675 a 775 g/l.

30 Otros rellenos que se pueden usar son polioles y/o disacáridos, tal como manitol, sorbitol, xilitol, isomalt, glucosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos. El término "polioles" en este contexto también incluye monosacáridos.

35 40 La forma farmacéutica de la invención, especialmente un comprimido, también puede contener agentes humectantes (f). "Agentes humectantes" es el término generalmente usado para describir una o más sustancias que tienen propiedades tanto lipofílicas como hidrofílicas. Debido a esta propiedad anfifílica, los agentes humectantes pueden reducir o prevenir la aparición de dificultades durante y después del procesamiento de agentes activos o excipientes hidrofóbicos, tal como el secado excesivo durante el almacenamiento o descascarillado de los comprimidos. Los agentes humectantes se pueden subdividir en agentes tensioactivos aniónicos, agentes tensioactivos anfóteros, agentes humectantes no iónicos y agentes humectantes macromoleculares. En el contexto de la presente invención, es preferible usar agentes humectantes aniónicos.

45 50 Los ejemplos de agentes humectantes aniónicos son lauril sulfato de sodio, cetil estearil sulfato de sodio, o dioctil sulfosuccinato de sodio. Lauril sulfato de sodio es el agente humectante particularmente preferido.

55 Un ejemplo de un agente humectante anfótero es lecitina.

60 55 Los ejemplos de agentes humectantes no iónicos con alcohol cetílico, alcohol estearílico, alcohol cetil estearílico, colesterol, ésteres sorbitanos de ácidos grasos, tal como monooleato sorbitano, ésteres sorbitanos de ácidos grasos con polioxietileno, tal como polisorbato 20, glicéridos de ácidos grasos y polioxietileno, tal como macrogol 1000 monoestearato de glicerol, ésteres de ácidos grasos y polioxietileno, tal como estearato de polioxilo 40, éteres de alcoholes grasos y polioxietileno, tal como poloxil 10 oleil éter, o ésteres de ácidos grasos y glicerol, tal como monoestearato de glicerol.

65 60 Un ejemplo de un agente humectante macromolecular es Poloxamero 407.

65 La forma farmacéutica de la invención, preferiblemente un comprimido, también puede contener excipientes farmacéuticos, por ejemplo, aditivos para mejorar la fluididad del polvo. Un ejemplo de un aditivo para mejorar la fluididad del polvo es sílice dispersa, por ejemplo, conocida bajo el nombre comercial Aerosil®. Preferiblemente, se usa sílice

con un área de superficie específica de 50 a 400 m²/g, en particular preferiblemente de 100 a 250 m²/g, determinado por adsorción de gas según Ph. Eur., 6^a edición, 2.9.26, Método 1.

5 Los aditivos para mejorar la fluidez del polvo se usan generalmente en una cantidad del 0,05 al 5% en peso, por ejemplo, del 0,1 al 4% en peso, basado en el peso total de la formulación.

10 Además, se pueden usar lubricantes como excipientes adicionales. Los lubricantes generalmente se usan para reducir la fricción de deslizamiento. En particular, la intención es reducir la fricción de deslizamiento encontrada durante la compresión del comprimido entre los punzones que se mueven arriba y abajo en el troquel y la pared del troquel, por una parte, y entre el borde del comprimido y la pared del troquel, por otra parte. Los lubricantes adecuados son, por ejemplo, ácido esteárico, ácido adipíco, estearil fumarato de sodio (Pruv®) y/o estearato de magnesio.

15 Los lubricantes normalmente se usan en una cantidad del 0,1 al 5% en peso, más preferiblemente del 1,0 al 4% en peso, basado en el peso total de la formulación.

20 Se pueden además usar agentes antiadherentes. "Agentes antiadherentes" habitualmente se entiende que significa sustancias que reducen la aglomeración en el lecho central. Los ejemplos son talco, gel de sílice, polietilenglicol (preferiblemente con peso molecular medio en peso de 2.000 a 10.000 g/mol) y/o monoestearato de glicerol.

25 20 Está en la naturaleza de los excipientes farmacéuticos que algunas veces realicen más de una función en una formulación farmacéutica. En el contexto de esta invención, para proporcionar una delimitación no ambigua, por tanto se aplicará la ficción preferiblemente de que cada sustancia solo puede realizar una función. Esto significa que una sustancia que se usa como un excipiente particular no se usa también simultáneamente como un excipiente farmacéutico adicional. La celulosa microcristalina - si se usa como un agente de capilaridad - no se usa también como un relleno, por ejemplo (incluso aunque la celulosa microcristalina también muestra un efecto de relleno). Para ponerlo de otra manera, dos excipientes con funciones diferentes, por ejemplo, agentes de capilaridad y lubricantes, deben ser diferentes entre sí en términos materiales, es decir, deben estar formados de diferentes sustancias.

30 30 En una forma de realización preferida, la forma farmacéutica oral de la invención tiene una estructura de dos fases. Esto significa que la composición oral de la invención está preferiblemente construida de

35 (i) una fase granular interna, que contiene
 (a1) deferasirox;

(b1) aglutinante;
 (c1) disgregante;

(d1) opcionalmente agente de capilaridad;

(e1) opcionalmente relleno;

(f1) opcionalmente agente humectante; y

40 (ii) una fase externa, que contiene

(c2) disgregante;

(d2) opcionalmente agente de capilaridad; y

(e1) opcionalmente relleno;

45 45 en donde la proporción en peso de de deferasirox (a): disgregante (c1+c2) es especialmente de 1,0:1,0 a 1,0:3,0, preferiblemente 1,1:1,25, más preferiblemente 1,2:2,0. Cuando se introduce en agua, la composición de dos fases de la invención preferiblemente produce una suspensión con la distribución de tamaño de partícula anteriormente mencionada.

50 50 La forma farmacéutica de dos fases de la invención preferiblemente contiene

(i) en la fase granular interna,

(a1) del 10 al 50% en peso, más preferiblemente del 20 al 35% en peso, de deferasirox;

(b1) del 1 al 25% en peso, más preferiblemente del 2 al 10% en peso, de aglutinante;

(c1) del 5 al 35% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de disgregante;

(d1) del 0 al 20% en peso de agente de capilaridad;

(e1) del 0 al 30% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso, de relleno;

(f1) del 0 al 5% en peso, más preferiblemente del 0,5 al 3% en peso, de agente humectante; y

60 (ii) en la fase externa,

(c2) del 5 al 35% en peso, preferiblemente del 10 al 30% en peso, de disgregante;

(d2) del 0 al 25% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso, de agente de capilaridad; y

(e2) del 0 al 30% en peso, más preferiblemente del 5 al 20% en peso, de relleno.

65 65 Todas las indicaciones de % en peso se refieren aquí al peso total de la forma farmacéutica. Se hace referencia a las explicaciones anteriores con respecto a las formas de realización preferidas de los componentes (b) a (f).

La forma farmacéutica oral de dos fases de la invención preferiblemente se produce usando un proceso de granulación húmeda específico con un proceso de granulación por fusión.

El objeto de la invención es por tanto un método de producir una forma farmacéutica oral construida de

- 5 (i) una fase granular interna, que contiene
 - (a1) deferasirox;
 - (b1) aglutinante;
 - (c1) disgregante;
- 10 (d1) opcionalmente agente de capilaridad;
- (e1) opcionalmente relleno;
- (f1) opcionalmente agente humectante; y
- 15 (ii) una fase externa, que contiene
 - (c2) disgregante;
 - (d2) opcionalmente agente de capilaridad; y
 - (e2) opcionalmente relleno;

que comprende los pasos de

- 20 (I) granular los componentes (a1), (b1) y (c1) y opcionalmente (d1), y (f1);
- (II) preferiblemente mezclar los gránulos resultantes del paso (I) con los componentes (c2) y opcionalmente (d2) y (e2);
- (III) convertir la mezcla del paso (II), opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticos adicionales, en una forma farmacéutica oral.

25 Con respecto al tipo y cantidades de los componentes (a) a (f) usados en el método de la invención, se hace referencia a las explicaciones anteriores respecto a la forma farmacéutica oral de la invención.

30 En una forma de realización preferida, el paso (I) es un paso de procesamiento por fusión, especialmente un paso de granulación por fusión.

35 En una forma de realización de la presente invención, en el curso del procesamiento por fusión (a), deferasirox se procesa con el aglutinante (b1) - preferiblemente termoplástico - y disgregante (c1), y opcionalmente agente de capilaridad (d1), relleno (e1) y agentes humectantes (f1) de tal modo que deferasirox se embebe en los excipientes.

40 En relación a esto, es preferible que las condiciones de fusión se seleccionen de modo que los excipientes se fundan o fundan parcialmente, mientras que el agente activo permanece en un estado sólido. Deferasirox se usa preferiblemente en este contexto en forma cristalina, y las condiciones de fusión se seleccionan preferiblemente de modo que el agente activo permanezca en forma cristalina.

45 La temperatura elegida durante el procesamiento por fusión es preferiblemente desde 10°C por debajo a 10°C por encima del punto de fusión del aglutinante, preferiblemente con la condición de que la temperatura elegida sea al menos 10°C por debajo de la temperatura de fusión del deferasirox usado.

50 El procesamiento por fusión se puede preferiblemente llevar a cabo como granulación por fusión o extrusión por fusión.

55 En una forma de realización preferida, se realiza granulación por fusión. En este caso, el proceso de fusión preferiblemente se realiza por medio de un mezclador intensivo con una unidad de envuelta calentadora; un Diosna® P1-6, por ejemplo, se puede usar ventajosamente. En este contexto, es habitual que la mezcla de componentes (a1) a (c1) y opcionalmente (d1) a (f1) que se premezclen en un estado seco sin calentar la envuelta y después calentar en un segundo paso encendiendo la envuelta calentadora, preferiblemente con agitación. El calentamiento es preferiblemente continuo hasta que se observa un aumento en el consumo de energía. Después de eso, la mezcla se granula y enfriá. En la granulación por fusión, se elige una temperatura de 50 a 260°C, preferiblemente de 60 a 250°C, más preferiblemente de 70 a 220°C, incluso más preferiblemente de 80 a 200°C, especialmente de 90 a 180°C.

60 En una forma de realización preferida diferente, se realiza extrusión por fusión. Este es un método continuo (independiente de lotes), donde la premezcla y granulación no se realizan secuencialmente en el tiempo, sino más bien en un paso de producción. Un método preferido de preparar el extruido fundido es la extrusión por fusión por medio de un extrusor de doble husillo (por ejemplo, Leistritz® micro 18). Aquí es una ventaja que ajustar un gradiente de temperatura, dependiendo del formador de matriz elegido, permite que el tiempo de residencia del deferasirox a altas temperaturas se reduzca considerablemente. El gradiente de temperatura es habitualmente entre 80-190°C y preferiblemente se selecciona de modo que después del procesamiento, deferasirox esté aún presente en forma cristalina si esto se desea en el contexto de la primera forma de realización. En un paso opcional posterior, el material extruido se puede granular. La granulación puede tener lugar antes, durante o después del enfriamiento.

- Aparte del procesamiento por fusión o granulación por fusión, también se pueden usar otras técnicas de granulación. "Granulación" generalmente se entiende que significa la formación de material agregado relativamente grueso o granular como un polvo ensamblando y/o agregando partículas de polvo más finas (formación de aglomerado, o granulación por concentración) y/o la formación de gránulos más finos rompiendo agregados más gruesos (disgregación, o granulación por rotura). La granulación puede significar convencionalmente granulación húmeda o seca. La granulación seca generalmente se lleva a cabo usando presión o temperatura. La granulación húmeda generalmente se lleva a cabo usando soluciones aglutinantes. La granulación generalmente se lleva a cabo en dispositivos de granulación convencionales, tal como extrusor, disco perforado, rodillo perforado, o granuladores de lecho fluido. Se pueden usar asimismo mezcladores forzados o secadores por rociado.
- En una forma de realización preferida alternativa, la granulación toma la forma de granulación húmeda. Por tanto el paso (I) preferiblemente comprende las fases de
- (I-1) suspender los componentes (a1), (b1) y opcionalmente (f1) en un solvente, y
(I-2) aplicar la suspensión en condiciones de granulación a los componentes (c1) y opcionalmente (d1) y (e1).
- Los solventes adecuados en el paso (I-1) son agua y/o solventes orgánicos. Preferiblemente, por ejemplo, se usa agua, etanol o una mezcla de los mismos.
- El paso (I-2) se puede llevar a cabo en los dispositivos de granulación explicados anteriormente. Preferiblemente se lleva a cabo en un lecho fluido. En una forma de realización preferida, la granulación húmeda por tanto se lleva a cabo en un granulador de lecho fluido, tal como un Glatt® GPCG 3 (Glatt GmbH, Alemania). El tiempo de granulación es habitualmente de 1 minuto a 1 hora, preferiblemente de 2 minutos a 30 minutos.
- En el paso de granulación (I) (tanto en el caso de granulación húmeda como en el caso de procesamiento por fusión), las condiciones de granulación se seleccionan en una forma de realización preferida de modo que las partículas resultantes (gránulos) tengan un tamaño medio de partícula en peso (valor D50) de 25 a 800 µm, más preferiblemente de 50 a 400 µm, incluso más preferiblemente de 80 a 500 µm, especialmente de 110 a 220 µm. El tamaño medio de partícula en peso se determina por medio de análisis granulométrico (usando un Retsch® AS 2000, amplitud 1,5 segundos, intervalo 10 min, cantidad de muestra 15,8 g).
- Además, las condiciones de granulación se seleccionan preferiblemente de modo que los gránulos resultantes tengan un densidad aparente de 0,3 a 0,85 g/ml, más preferiblemente de 0,4 a 0,8 g/ml, especialmente de 0,5 a 0,7 g/ml. El factor de Hausner habitualmente está en el intervalo desde 1,02 a 1,3, más preferiblemente desde 1,03 a 1,25 y especialmente desde 1,04 a 1,15. El "factor de Hausner" en este contexto significa la proporción de densidad tras el asentamiento respecto a la densidad aparente. La densidad aparente y la densidad tras el asentamiento se determinan según USP 24, prueba 616 "Densidad aparente y densidad tras el asentamiento".
- En el paso opcional (II) del método de la invención, los gránulos resultantes del paso (I) preferiblemente se mezclan con los componentes (c2) y opcionalmente (d2) y (e2). La mezcla se puede, por ejemplo, realizar en dispositivos de mezcla convencionales, tal como un mezclador en caída libre - por ejemplo, en un Turbula® T10B (Bachofen AG, Suiza). El tiempo de mezcla puede ser, por ejemplo, de 1 minuto a 20 minutos, preferiblemente de 5 a 15 minutos.
- En el paso (III) del método de la invención, la mezcla obtenida en el paso (II) preferiblemente se comprime a comprimidos, es decir, el paso implica compresión a comprimidos. La compresión se puede realizar con máquinas de comprimidos conocidas en el estado de la técnica, tal como prensas excéntricas o prensas giratorias. En el caso de prensas giratorias, habitualmente se aplica una fuerza de compresión de 2 a 40 kN, preferiblemente de 2,5 a 35 kN. Como un ejemplo, se usa la prensa Fette® 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de prensas excéntricas, habitualmente se aplica una fuerza de compresión de 1 a 20 kN, preferiblemente de 2,5 a 10 kN. A modo de ejemplo, se usa la Korsch® EK0.
- En el paso (III) del método de la invención, se pueden añadir excipientes farmacéuticos a las mezclas del paso (II). En este tema, se puede hacer referencia a las explicaciones anteriores sobre excipientes adecuados.
- El objeto de la invención no solo es el método de la invención, sino también las formas farmacéuticas orales, especialmente comprimidos, producidas con ese método.
- Los comprimidos producidos por el método de la invención pueden ser comprimidos que se pueden tragar sin masticar (no recubiertos con película o preferiblemente recubiertos con película). Asimismo pueden ser comprimidos masticables. Preferiblemente son comprimidos dispersables. "Comprimido dispersable" aquí significa un comprimido que se va a usar para producir una suspensión acuosa para tragar.
- Las condiciones de hacer comprimidos preferiblemente se seleccionan de modo que los comprimidos resultantes tengan una dureza de 40 a 200 N, en particular preferiblemente de 60 a 150 N.

Además, los comprimidos resultantes preferiblemente tienen una friabilidad de menos del 3%, en particular preferiblemente menor del 1%, especialmente menor del 0,8%. La friabilidad se determina según Ph. Eur. 6.0, sección 2.9.7.

- 5 Además, las formas farmacéuticas orales de la invención, especialmente comprimidos, tienen una alta uniformidad del contenido del agente activo. Para determinar la uniformidad de las formas farmacéuticas orales, se toman 20 muestras individuales de un lote al azar. La uniformidad del contenido del agente activo se determina después según Ph. Eur. 6.0, capítulo 2.9.6, usándose HPLC como el método analítico. Es preferible para cada una de las veinte formas farmacéuticas, especialmente comprimidos, tener un contenido en deferasirox de entre el 90% y el 110%, preferiblemente del 92% al 108%, incluso más preferiblemente del 94% al 106%, en particular preferiblemente del 96% al 104% y especialmente del 98% al 102% del contenido medio de esas veinte formas farmacéuticas.

10 Como una alternativa a la compresión a comprimidos, los gránulos resultantes de los pasos (I) o (II) del método de la invención también se pueden procesar - opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticos adicionales - en una forma farmacéutica particulada, tal como rellenando cápsulas o bolsitas.

15 Por último, la invención se refiere al uso de deferasirox granulado con disgregantes para la preparación de una suspensión acuosa, en donde las partículas sólidas de la suspensión tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 µm a 120 µm.

- 20 La invención se ilustrará ahora con referencia a los siguientes ejemplos.

Ejemplos

25 Ejemplo 1

Agente activo + excipientes	[mg/FF]	[%/FF]	Cantidad pesada en [g/lote]
Deferasirox	125,00	29,40	6,25
Lactosa	72,60	17,08	3,63
Crospovidona	63,70	14,98	3,19
Polivinilpirrolidona (PVP, Mw 12.500)	12,80	3,01	0,64
Lauril sulfato de sodio (SDS)	2,10	0,49	0,11
Crospovidona	21,30	5,01	1,07
Celulosa microcristalina (CMC)	48,30	11,36	2,42
Almidón de maíz	78,30	18,42	3,92
SiO ₂ dispersa	0,90	0,21	0,05
Estearyl fumarato de sodio	0,10	0,02	0,01

Ejemplo 1a: Granulación húmeda

- 30 Se disolvieron PVP y SDS en agua. Se resuspendió deferasirox en la solución y se usó para la granulación húmeda de lactosa y crospovidona. Los gránulos se secaron durante 1 horas a 40°C y después se mezclaron con una mezcla de crospovidona, CMC, almidón de maíz y SiO₂ dispersa. Se añadió estearyl fumarato de sodio, y la mezcla entera se mezcló antes de ser comprimida en una prensa excéntrica.

- 35 En proporción a la dosis, se produjeron comprimidos con potencias de 250 mg y 500 mg.

Ejemplo 1b: Granulación por fusión

- 40 Para el proceso de granulación por fusión, deferasirox, lactosa, CMC, almidón de maíz, el 50% de crospovidona y PVP se fundieron parcialmente en un mezclador de alta cizalla a más de 100°C. Los gránulos se criaron, después de lo cual se añadieron SDS, el resto de la crospovidona, SiO₂ dispersa y estearyl fumarato de sodio y después se mezcló durante 3 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula® W10B), después de lo cual la mezcla se comprimió en comprimidos.

45 Ejemplo 2

Agente activo + excipientes	[mg/FF]	[%/FF]	Cantidad pesada en [g/lote]
Deferasirox	125,00	29,40	1,25
Lactosa	72,60	17,08	0,73
Crospovidona	63,70	14,98	0,64
Polivinilpirrolidona (Mw 12.500)	12,80	3,01	0,13
SDS	2,10	0,49	0,02

Crospovidona	21,30	5,01	0,21
CMC	41,30	9,72	0,41
Carboximetilcelulosa de Na	85,30	20,07	0,85
SiO ₂ dispersa	0,90	0,21	0,01
Estearil fumarato de sodio	0,10	0,02	0,00

Ejemplo 2a: Granulación húmeda

- 5 Se disolvieron PVP y SDS en agua. Se añadió deferasirox a la solución y se resuspendió. La suspensión se usó para la granulación de lactosa y crospovidona. Los gránulos se secaron durante 1 hora en un armario de secado a 40°C y después se mezclaron con una mezcla de crospovidona, CMC, carboximetilcelulosa de sodio y SiO₂ dispersa. Se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla entera se mezcló antes de ser comprimida en una prensa excéntrica.
- 10 En proporción a la dosis, se produjeron comprimidos con potencias de 250 mg y 500 mg.

Ejemplo 2b: Granulación por fusión

- 15 Para el proceso de granulación por fusión, deferasirox, lactosa, CMC, carboximetilmidón de sodio, el 50% de la crospovidona y PVP se fundieron parcialmente en un mezclador de alta cizalla a más de 100°C. Los gránulos se cribaron, después de lo cual se añadieron SDS, el resto de la crospovidona, SiO₂ dispersa y estearil fumarato de sodio y después se mezcló durante 3 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula® W10B), antes de ser comprimida en comprimidos.

Ejemplo 3

Agente activo + excipientes	[mg/FF]	[%/FF]	Cantidad pesada en [g/lote]
Deferasirox	125,00	29,45	1,25
Lactosa	72,60	17,10	0,73
Crospovidona	63,70	15,01	0,64
Polivinilpirrolidona (Mw 12.500)	12,80	3,02	0,13
SDS	2,10	0,49	0,02
Crospovidona	21,30	5,02	0,21
Carboximetilcelulosa de sodio	86,00	20,26	0,86
Lactosa secada por rociado (monohidrato)	40,00	9,42	0,40
SiO ₂ dispersa	0,90	0,21	0,01
Estearil fumarato de sodio	0,10	0,02	0,00

Ejemplo 3a: Granulación húmeda

- 25 Se disolvieron PVP y SDS en agua. Se resuspendió deferasirox en la solución y se usó para la granulación húmeda de lactosa y crospovidona. Los gránulos se secaron durante 1 hora en un armario de secado a 40°C y después se mezclaron con una mezcla de crospovidona, CMC, lactosa secada por rociado, carboximetilcelulosa de sodio y SiO₂ dispersa. Se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla entera se mezcló antes de ser comprimida en una prensa excéntrica.
- 30 En proporción a la dosis, se produjeron comprimidos con potencias de 250 mg y 500 mg.

Ejemplo 3b: Granulación por fusión

- 35 Para el proceso de granulación por fusión, deferasirox, lactosa, lactosa secada por rociado, el 50% de la crospovidona y PVP se fundieron parcialmente en un mezclador de alta cizalla a más de 100°C. Los gránulos se cribaron, después de lo cual se añadieron SDS, el resto de la crospovidona, SiO₂ dispersa y estearil fumarato de sodio y se mezcló durante 3 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula® W10B), antes de ser comprimida en comprimidos.

Ejemplo 4

Agente activo + excipientes	[mg/FF]	[%/FF]	Cantidad pesada en [g/lote]
Deferasirox	125,00	29,40	1,25
Lactosa	72,60	17,08	0,73
Crospovidona	63,70	15,01	0,64
Polivinilpirrolidona (Mw 12.500)	12,80	3,01	0,13

SDS	2,10	0,49	0,02
Crospovidona	21,30	5,01	0,21
CMC	36,30	8,54	0,36
Carboximetilalmidón de sodio	30,00	7,06	0,30
Ácido algínico	60,30	14,18	0,60
SiO ₂ dispersa	0,90	0,21	0,01
Estearil fumarato de sodio	0,10	0,02	0,00

Ejemplo 4a: Granulación húmeda

Se disolvieron PVP y SDS en agua. Se añadió deferasirox a la solución y se usó para la granulación húmeda de lactosa y crospovidona. Los gránulos se secaron durante 1 hora en un armario de secado a 40°C y después se mezclaron con una mezcla de crospovidona, CMC, ácido algínico y SiO₂ dispersa. Se añadió estearil fumarato de sodio, y la mezcla entera se mezcló antes de ser comprimida en una prensa excéntrica.

En proporción a la dosis, se produjeron comprimidos con potencias de 250 mg y 500 mg.

Ejemplo 4b: Granulación por fusión

Para el proceso de granulación por fusión, deferasirox, lactosa, CMC, ácido algínico, el 50% de la crospovidona y PVP se fundieron parcialmente en un mezclador de alta cizalla a más de 100°C. Los gránulos se cribaron, después de lo cual se añadieron SDS, el resto de la crospovidona, SiO₂ dispersa y estearil fumarato de sodio y se mezcló durante 3 minutos en un mezclador de caída libre (Turbula® W10B), antes de ser comprimida en comprimidos.

Ejemplo 5: Producción de una suspensión

- Para determinar el tamaño de partícula especificado, el comprimido de la invención según el ejemplo 1a se disolvió en 150 ml de agua (agua purificada según Ph. Eur) a 25°C. El tamaño de partícula se determinó 5 minutos después de que la forma farmacéutica se introdujera en el agua. Durante esos 5 minutos, la suspensión se agitó a 50 revoluciones por minuto.
- Cuando se midió el tamaño de partícula, se encontró un valor D50 de 70 µm.

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral, que contiene
 - 5 (a) deferasirox,
 - (b) aglutinante,
 - (c) disgregante, y
 - (d) opcionalmente agente de capilaridad
- 10 en donde introducir la forma farmacéutica en agua produce una suspensión en donde las partículas suspendidas tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 µm a 120 µm, especialmente de 50 µm a 110 µm, en donde el tamaño medio de partícula se determina 5 minutos después de que la forma farmacéutica se introduzca en agua por medio de difractometría láser, y en donde la forma farmacéutica contiene más del 35% al 60% en peso de disgregante (c), basado en el peso total de la forma farmacéutica.
- 15 2. La forma farmacéutica oral como se reivindica en la reivindicación 1, en donde la proporción en peso deferasirox: disgregante es especialmente de 1:1 a 1:3.
- 20 3. La forma farmacéutica oral como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, que contiene del 5 al 25% de agente de capilaridad (d), basado en el peso total de la forma farmacéutica.
- 25 4. La forma farmacéutica oral como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aglutinante (b) tiene una viscosidad de 1 a 50 mPa·s en una solución al 2% en peso, medido a 25°C y determinado según Ph. Eur., 6^a edición, capítulo 2.2.10.
- 30 5. La forma farmacéutica oral como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, producida por medio de un procesamiento por fusión.
- 35 6. La forma farmacéutica oral como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, construida de
 - (i) una fase granular interna, que contiene
 - (a1) deferasirox;
 - (b1) aglutinante;
 - (c1) disgregante;
 - (d1) opcionalmente agente de capilaridad;
 - (e1) opcionalmente relleno;
 - (f1) opcionalmente agente humectante; y
 - (ii) una fase externa, que contiene
 - (c2) disgregante;
 - (d2) opcionalmente agente de capilaridad; y
 - (e2) opcionalmente relleno.
- 40 7. La forma farmacéutica oral como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 en forma de un comprimido con un tiempo de disgregación de 10 a 90 segundos.
- 45 8. Un método de preparar una forma farmacéutica oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 construida de
 - 50 (i) una fase granular interna, que contiene
 - (a1) deferasirox,
 - (b1) aglutinante;
 - (c1) disgregante;
 - (d1) opcionalmente agente de capilaridad;
 - (e1) opcionalmente relleno;
 - (f1) opcionalmente agente humectante; y
 - 55 (ii) una fase externa, que contiene
 - (c2) disgregante;
 - (d2) opcionalmente agente de capilaridad; y
 - (e2) opcionalmente relleno;
- 60 60 que comprende los pasos de:
 - (I) granular los componentes (a1), (b1) y (c1) y opcionalmente (d1), y (f1);
 - (II) mezclar los gránulos resultantes del paso (I) con los componentes (c2) y opcionalmente (d2) y (e2)
 - (III) convertir la mezcla del paso (II), opcionalmente con la adición de excipientes farmacéuticos adicionales, en una forma farmacéutica oral.

9. El método como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el paso (I) es un paso de granulación por fusión y se lleva a cabo a temperaturas de 60°C a 250°C.
- 5 10. El método como se reivindica en la reivindicación 8, en donde el paso (I) es un paso de granulación húmeda que comprende las fases de
 - (I-1) suspender los componentes (a1), (b1) y opcionalmente (f1) en un solvente, y
 - (I-2) aplicar la suspensión en condiciones de granulación a los componentes (c1) y opcionalmente (d1) y (e1).
- 10 11. El método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10, en donde las condiciones de granulación en el paso (I) se seleccionan de modo que las partículas resultantes tienen un tamaño medio de partícula de 80 µm a 250 µm.
- 15 12. El método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde los componentes (c1) y (c2) juntos están presentes en una cantidad desde más del 35% al 60% en peso, basado en el peso total de la forma farmacéutica oral.
- 20 13. El método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11, en donde el paso (III) incluye llenar cápsulas o bolsitas o comprimir a comprimidos.
- 25 14. El uso de deferasirox granulado con disgregantes para la preparación de una suspensión acuosa, en donde las partículas sólidas de la suspensión tienen un tamaño medio de partícula (D50) de 45 µm a 120 µm, en donde el tamaño medio de partícula se determina 5 minutos después de que la forma farmacéutica se haya introducido en agua por medio de difractometría láser.