

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 663 135**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 31/4196 (2006.01)

A61P 39/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2014 E 16188627 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.12.2017 EP 3124018**

54 Título: **Formulaciones orales de deferasirox**

30 Prioridad:

08.03.2013 US 201361774893 P

17.05.2013 US 201361824435 P

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

11.04.2018

73 Titular/es:

NOVARTIS AG (100.0%)

Lichtstrasse 35

4056 Basel, CH

72 Inventor/es:

GHOSH, INDRAJIT y

ZHANG, JIA-AI

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones:

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

ES 2 663 135 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

Formulaciones orales de deferasirox

Campo de la invención

5 Las composiciones y tecnologías de la fabricación de medicamentos para Exjade™ (deferasirox) con alta carga del fármaco para reducir de manera potencial la variabilidad del vaciamiento gástrico, minimizar el efecto de los alimentos, prevenir la irritación gástrica y, también, reducir el tamaño y la vía de administración de la forma de dosificación para mejorar el cumplimiento del paciente.

Antecedentes de la invención

10 El Ejemplo 2 de la solicitud internacional WO2004/035026 desvela formulaciones de comprimidos dispersables disponibles en el mercado de Exjade™. Exjade™ (deferasirox) es un producto comercializado por Novartis que se formula como comprimidos dispersables en concentraciones de dosis de 125 mg, 250 mg y 500 mg. Exjade™ (deferasirox) se administra una vez al día para el tratamiento de la sobrecarga crónica de hierro debida a transfusiones sanguíneas, que se denomina por los profesionales médicos y los clínicos como hemosiderosis transfusional, en pacientes de 2 años de edad y mayores.

15 Debido a la mala solubilidad de Exjade™ (deferasirox), se requiere una dosis alta para lograr el efecto terapéutico deseado, que tiene como resultado efectos secundarios no deseados, tales como la irritación gastrointestinal (GI, por sus siglas en inglés) y la toxicidad renal. La mala solubilidad de Exjade™ (deferasirox) también presenta dificultades técnicas en el desarrollo de formulaciones farmacéuticas, de acuerdo con lo visto a partir del perfil de solubilidad resumido en la Tabla 1. Para cumplir con el requisito de alta dosis y reducir la cantidad de píldoras,
20 Exjade™ (deferasirox) se desarrolló como comprimidos dispersables con una carga de fármaco de aproximadamente el 29,4 %. La desventaja de este tipo de formulación es que los comprimidos se tienen que dispersar en agua o un líquido adecuado, tal como en jugo de naranja o jugo de manzana, y agitarse hasta que se obtenga una suspensión fina antes de la administración. Además, los comprimidos dispersables se tienen que tomar al menos 30 minutos antes de la comida.

25 Tabla 1. Perfil de solubilidad de Exjade™ (deferasirox)

pH	Solubilidad (mg/ml) a 37 °C
agua	0,02
1	< 0,01
2	< 0,01
3	< 0,01
4	< 0,01
5	< 0,01
7,5	0,167

30 Se ha informado de irritación gastrointestinal (GI, por sus siglas en inglés) en pacientes que usan los comprimidos dispersables actuales. También se ha informado de ulceración gastrointestinal superior y hemorragia en pacientes, que incluyen niños y adolescentes. Se han observado úlceras múltiples en algunos pacientes. La hemorragia estomacal es un efecto secundario grave que se produce en pacientes actualmente en tratamiento con Exjade debido a la acidez del Exjade™ (deferasirox), y la acumulación local del contenido del fármaco. Por lo tanto, resulta deseable volver a formular una formulación dispersable de Exjade™ (deferasirox) para limitar el contacto directo del compuesto del fármaco con la mucosa del estómago. Adicionalmente, resulta deseable proporcionar una formulación de deferasirox de alta carga que no tenga ningún efecto alimenticio. Por ejemplo, como una forma recubierta entérica o forma de partículas múltiples, donde la forma de dosificación se vacía más rápido desde el estómago. Además, los datos de los grupos placebo de estudio THALASSA (NTDT) (contiene todos los componentes en los comprimidos dispersables de Exjade™ (excepto API)) sugieren que los excipientes en la formulación dispersable comercializada podrían contribuir al perfil de efectos adversos (AE, por sus siglas en inglés) de GI del Exjade™.

40 La invención actual describe composiciones formuladas y la tecnología correspondiente de la fabricación de comprimidos para Exjade™ (deferasirox) para evitar la irritación gastrointestinal, que no tienen efecto alimenticio y mejoran el cumplimiento del paciente.

45 Con lo difícil mencionado en la administración del fármaco, también resulta deseable volver a formular los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) dispersables actuales en comprimidos y sobres para tragar (ingeribles, administrables por vía oral), lo que aumenta la carga del fármaco hasta y más del 100 % del comprimido y sobre dispersables actuales por dosis, que requieren una menor cantidad de píldoras mientras que mantienen el perfil

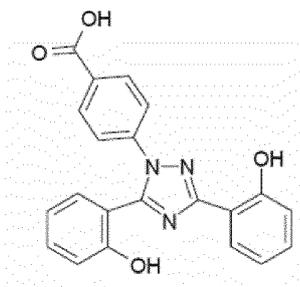
farmacocinético equivalente y, en consecuencia, el resultado terapéutico, en comparación con los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) dispersables comercializados.

Sumario de la invención

5 La presente invención proporciona un comprimido recubierto con película para administración oral que contiene deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido, y en donde el comprimido contiene 90 mg, 180 mg o 360 mg de deferasirox, en donde el comprimido comprende adicionalmente,

- (i) al menos una carga en una cantidad total del 10 % al 40 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde la carga es celulosa microcristalina;
- 10 (ii) al menos un desintegrante en una cantidad total del 1 % al 10 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el desintegrante es polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona);
- (iii) al menos un aglutinante en una cantidad total del 1 % al 5 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP);
- 15 (iv) opcionalmente, al menos un tensioactivo en una cantidad total del 0,0 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el tensioactivo es poloxámero;
- (v) al menos un deslizante en una cantidad total del 0,1 % al 1 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal;
- (vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos del 0,1 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el lubricante es estearato de magnesio; y
- 20 (vii) un recubrimiento.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un comprimido para el tratamiento de enfermedades que provocan un exceso de metal, tal como el hierro, en un cuerpo humano o animal o que se provocan por medio de un exceso de metal en un ser humano que comprende Exjade™ (deferasirox) de la fórmula I:



25 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido, teniendo dicho comprimido una liberación reducida en condiciones gástricas y una liberación rápida a pH casi neutro o a pH neutro.

De manera típica, un producto de fármaco que muestra una disolución más rápida tendrá un nivel de exposición mucho mayor cuando se ensaya en seres humanos. De manera sorprendente, en el caso actual, los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) formulados para tener una liberación más lenta mostraron una biodisponibilidad mucho mayor y sin efectos alimenticios, en comparación con los comprimidos dispersables comerciales, que tienen una tasa de disolución más rápida, pero los niveles de exposición que presentan son significativamente más bajos. Las características de los nuevos comprimidos y sobres para tragar (ingeribles, administrables por vía oral), tales como sus tiempos de desintegración y disolución, son únicamente necesarias para conseguir los niveles de exposición previstos.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un comprimido recubierto que comprende (a) deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de comprimidos, en donde deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido. Los comprimidos son, opcionalmente, con recubrimiento entérico.

También se desvela un sobre que comprende (a) deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable del mismo adecuado para la preparación de sobres, en donde deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del sobre.

5 También se desvela un comprimido de deferasirox recubierto que comprende:

(i) al menos una carga en una cantidad de aproximadamente el 10 % al 40 % en peso basado en el peso total del comprimido;

(ii) al menos un desintegrante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 10 % en peso basado en el peso total del comprimido;

10 (iii) al menos un aglutinante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 5 % en peso basado en el peso total del comprimido;

(iv) al menos un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente el 0,0 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido;

15 (v) al menos un deslizante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 1 % en peso basado en el peso total del comprimido;

(vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos de aproximadamente el 0,1 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido; y

(vii) un recubrimiento.

20 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, proceso que comprende:

(i) mezclar deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(ii) granular en húmedo la mezcla obtenida en la Etapa (i) en un granulador de alto cizallamiento y, a continuación, secar y cribar para producir un granulado;

25 (iii) mezclar los granulados obtenidos en la Etapa (ii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla;

(iv) comprimir la mezcla obtenida en la Etapa (iii) para formar un comprimido; y

(v) recubrir el comprimido.

30 Aún otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto, que comprende las etapas de:

(i) mezclar deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(ii) granular en húmedo la mezcla obtenida en la Etapa (i) en un granulador de alto cizallamiento;

(iii) someter a extrusión y esferización los gránulos húmedos obtenidos en la Etapa (ii);

35 (iv) secar las pellas sometidas a extrusión y esferización; y

(v) recubrir las pellas.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 representa un diagrama de flujo que muestra el proceso de fabricación de comprimidos de deferasirox recubiertos preparados por medio de granulación en húmedo.

La Figura 2 resume el perfil de disolución del deferasirox a partir de comprimidos preparados por medio de granulación en húmedo.

La Figura 3 resume el perfil de disolución de deferasirox a partir de comprimidos con recubrimiento entérico preparados por medio de granulación en húmedo.

5 La Figura 4 resume los perfiles farmacocinéticos reales de los comprimidos de deferasirox comerciales, así como aquellos preparados por el uso de la técnica de granulación en húmedo.

La Figura 5 resume el perfil de disolución de una cápsula de deferasirox que consiste en pellas preparadas por medio de esferización por extrusión.

10 La Figura 6 resume el perfil de disolución de cápsulas de deferasirox que consisten en pellas con recubrimiento entérico preparadas por medio de esferización por extrusión.

La Figura 7 resume la concentración media de deferasirox en comparación con los perfiles de tiempo para las formulaciones inventadas.

La Figura 8 resume las variabilidades entre sujetos en los parámetros farmacocinéticos $AUC_{\text{último}}$, AUC_{inf} , y $C_{\text{máx}}$ para las formulaciones inventadas.

15 La Figura 9 resume una comparación de deferasirox $C_{\text{máx}}$ en la formulación inventada en comparación con una formulación disponible en el mercado para voluntarios saludables.

La Figura 10 resume los valores C_{2h} de deferasirox en estado estacionario en comparación con $C_{\text{máx}}$ para la formulación inventada en comparación con una formulación disponible en el mercado.

20 La Figura 11 resume un diagrama de dispersión de deferasirox C_{2h} para la formulación inventada en el Día 1 en comparación con un porcentaje de cambio desde el punto de partida de la creatinina sérica en la Semana 4.

Descripción detallada de la invención

25 La formulación comercial actual de Exjade™ (deferasirox) es un comprimido dispersable. La formulación actual se dosifica en estado de ayuno debido a un problema de irritación GI. Los nuevos comprimidos de deferasirox previstos para tragar (ingeribles, administrables por vía oral) tienen un perfil AE de irritación GI mejorado debido a un perfil de liberación más lento y la retirada de lauril sulfato de sodio y lactosa de la formulación dispersable. La formulación inventada permite el cumplimiento del paciente, sin efectos alimenticios e irritación GI reducida, en comparación con el producto de Exjade™ (deferasirox) comercializado actual.

30 La presente invención proporciona una formulación de Exjade™ (deferasirox) que tiene una combinación única de excipientes y un tensioactivo (por ejemplo, un poloxámero) que son compatibles con el deferasirox en el entorno de pH fisiológico. La formulación inventada también posee ciertas características *in vitro* mejoradas.

El proceso inventado permite y contribuye a la alta carga de deferasirox. La granulación en húmedo del activo de deferasirox se puede realizar con una alta carga del fármaco (del 40 al 80 % en peso) y comprimir en comprimidos para el recubrimiento entérico para lograr una carga final de deferasirox de aproximadamente el 45-60 % en peso, preferentemente el 56 % en peso.

35 La dosis de deferasirox es 90 mg, 180 mg o 360 mg de dosificación unitaria para comprimidos recubiertos con película. También se desvela que una dosis adecuada de deferasirox es de 100 a 400 mg, especialmente, 100 mg, 200 mg, 400 mg de dosificación unitaria para la formulación de gránulos que se introducen en sobrecitos. La dosis de deferasirox administrada a un paciente depende de numerosos factores, tales como el peso del paciente, la gravedad de los síntomas y la naturaleza de cualesquiera otros fármacos que se administren. El producto actual de deferasirox se presenta en el mercado con tres concentraciones de dosificación, 125 mg, 250 mg y 500 mg. La presente invención proporciona realizaciones representativas para la fabricación de comprimidos de deferasirox para tragar (ingeribles, administrables por vía oral) con diferentes perfiles de disolución que corresponden al producto comercial de Exjade™ (deferasirox). A partir de un estudio clínico en seres humanos, la formulación de deferasirox inventada demostró una mayor biodisponibilidad, en comparación con la formulación anterior comercializada de Exjade™ (deferasirox). Por lo tanto, la dosis terapéutica se ajustó en consecuencia para lograr un perfil farmacocinético comparable y un efecto terapéutico similar. En resumen, la formulación inventada se desarrolló con una carga de deferasirox mayor y una biodisponibilidad superior. La disminución de la dosis mejorará con el tiempo el cumplimiento del paciente.

En una realización representativa, uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se encuentran presentes en los comprimidos de deferasirox dispersables, que incluyen, pero sin limitarse a, excipientes usados de manera convencional: al menos una carga, por ejemplo, lactosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina; al menos un desintegrante, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo, Crospovidona®; al menos un aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa; al menos un tensioactivo, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, poloxámero; al menos un deslizante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal; y al menos un lubricante, por ejemplo, estearato de magnesio.

Los gránulos de deferasirox y los comprimidos recubiertos con película de la invención incluyen los siguientes excipientes de compendio: celulosa microcristalina, povidona, crospovidona, poloxámero 188, dióxido de silicio coloidal y estearato de magnesio. Se usa material de recubrimiento de Opadry (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, Macrogol, talco y Laca de aluminio FD&C azul n.º 2/carmín de índigo (C.I. 7305, E132)) para los comprimidos recubiertos con película. Entre los excipientes anteriores, únicamente el poloxámero 188 y el material de recubrimiento representan nuevos excipientes para Exjade; la lactosa y el lauril sulfato de sodio ya no estarán presentes.

Se hace referencia a la extensa literatura sobre el tema para estos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables y procedimientos mencionados en el presente documento, véase, en particular, Handbook of Pharmaceutical Excipients, Tercera Edición, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, EE.UU. y Pharmaceutical Press, Londres; y Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik and angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4ª Edición, Editor Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores.

Las cargas adecuadas de acuerdo con la invención son celulosa microcristalina, que incluyen, pero sin limitarse a, Avicel™ PH 102, PH 101.

Los desintegrantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no están restringidos a: almidón de maíz, CMC-Ca, CMC-Na, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, por ejemplo, de acuerdo con lo conocido y disponible en el mercado con los nombres comerciales Crospovidona®, Polyplasdone®, disponible en el mercado a través de la empresa ISP, o Kollidon® XL, ácido alginico, alginato de sodio y goma de guar. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se usa la PVP reticulada, por ejemplo, Crospovidona®.

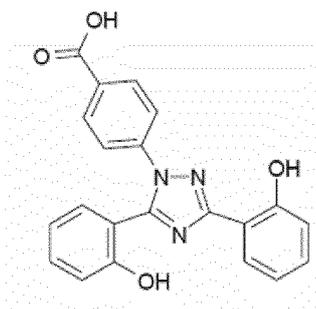
Los aglutinantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no están restringidos a: almidones, por ejemplo, patata, trigo o almidón de maíz, celulosa microcristalina, por ejemplo, productos, tales como Avicel®, Filtrak®, Heweten® o Pharmace®; hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa de tipo 2910 USP, hipromelosa y polivinilpirrolidona, por ejemplo, Povidona® K30 a través de BASF. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se usa polivinilpirrolidona, lo más preferentemente PVP K 30™.

Los tensioactivos desvelados en el presente documento incluyen, pero no están restringidos a: lauril sulfato de sodio, betaína, sales de amonio cuaternario, polisorbatos, ésteres de sorbitán y un poloxámero. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, el tensioactivo es un poloxámero, preferentemente Pluronic™ de grado F68.

Los deslizantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no están restringidos a: sílice; sílice coloidal, por ejemplo, sílice coloidal anhidra, por ejemplo, Aerosil® 200, trisilicato de magnesio, celulosa en polvo, almidón y talco. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se usa dióxido de silicio coloidal.

Los lubricantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no están restringidos a: estearato de Mg, Al o Ca, PEG 4000 – 8000, talco, benzoato de sodio, ácidos grasos mono glicerilo, por ejemplo, que tienen un peso molecular de 200 a 800 Daltons, por ejemplo, monoestearato de glicerilo (por ejemplo, Danisco, Reino Unido), dibehenato de glicerilo (por ejemplo, CompritolATO888™, Gattefossé Francia), éster palmítico-esteárico de glicerilo (por ejemplo, Precirol™, Gattefossé Francia), polioxietilenglicol (PEG, BASF), aceite de semilla de algodón hidrogenado (Lubitrab™, Edward Mendell Co Inc.), aceite de semilla de ricino (Cutina™ HR, Henkel). En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se usa estearato de magnesio.

En consecuencia, en una realización representativa, la presente divulgación proporciona un comprimido para el tratamiento de enfermedades que provocan un exceso de metal, tal como el hierro, en un cuerpo humano o animal o que se provocan por medio de un exceso de metal en un ser humano que comprende Exjade™ (deferasirox) de la fórmula I:



I

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido donde dicho comprimido tiene una liberación reducida en condiciones gástricas y una liberación rápida a pH casi neutro o a pH neutro.

- 5 De manera típica, un producto de fármaco que muestra una disolución más rápida tendrá un nivel de exposición mucho mayor cuando se ensaya en seres humanos. De manera sorprendente, en el caso actual, los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) formulados para tener una liberación más lenta mostraron una biodisponibilidad mucho mayor, en comparación con los comprimidos dispersables comerciales, que tienen una tasa de disolución más rápida, pero los niveles de exposición que presentan son significativamente más bajos. Las características de los nuevos comprimidos para tragar (ingeribles, administrables por vía oral), tales como sus tiempos de desintegración y disolución, son únicamente necesarias para conseguir los niveles de exposición previstos.

10 En una realización separada, la presente invención proporciona un comprimido recubierto que comprende (a) deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de comprimidos, en donde deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo se encuentra presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde los comprimidos están de manera opcional con recubrimiento entérico.

15 En una realización separada, la presente divulgación proporciona un comprimido de deferasirox recubierto que comprende:

- 20 (i) al menos una carga en una cantidad de aproximadamente el 10 % al 40 % en peso basado en el peso total del comprimido;
- (ii) al menos un desintegrante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 10 % en peso basado en el peso total del comprimido;
- (iii) al menos un aglutinante en una cantidad de aproximadamente el 1 % al 5 % en peso basado en el peso total del comprimido;
- 25 (iv) al menos un tensioactivo en una cantidad de aproximadamente el 0,0 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido;
- (v) al menos un deslizante en una cantidad de aproximadamente el 0,1 % al 1 % en peso basado en el peso total del comprimido;
- 30 (vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos de aproximadamente el 0,1 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido; y
- (vii) un recubrimiento, en donde el recubrimiento comprende un polímero funcional o no funcional.

A. Fabricación de comprimidos por medio del proceso de granulación en húmedo

35 De acuerdo con una realización, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, proceso que comprende:

- (i) mezclar deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(ii) granular en húmedo la mezcla obtenida en la Etapa (i) en un granulador de alto cizallamiento y, a continuación, secar y cribar para producir un granulado;

(iii) mezclar los granulados obtenidos en la Etapa (ii) con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable para formar una mezcla;

5 (iv) comprimir la mezcla obtenida en la Etapa (iii) para formar un comprimido; y

(v) recubrir el comprimido, en donde el recubrimiento comprende adicionalmente un polímero funcional o no funcional.

En la Figura 1, se resume un diagrama de flujo que muestra el proceso de fabricación de los comprimidos de deferasirox recubiertos preparados por medio de granulación en húmedo.

10 De acuerdo con el proceso inventado, la etapa de granulación en húmedo se realiza usando del 40 al 80 % en peso de deferasirox, un fármaco poco soluble con PVP K-30™ como agente aglutinante, Avicel™ PH 101 como carga, crospovidona como agente de desintegración y poloxámero como agente solubilizante. Se usó agua como medio de granulación. Se mezclaron los gránulos con excipientes externos, por ejemplo, Avicel™ PH102, crospovidona, Aerosil™ como deslizante y estearato de magnesio como agente antiadherente. Los gránulos finales se
15 comprimieron en comprimidos y se recubrieron de manera entérica usando Acryl-EZE™ 93F, un polímero a base de Eudragit™. Los comprimidos han mostrado dureza, friabilidad y tiempo de desintegración óptimos. El perfil de disolución del comprimido de deferasirox recubierto es bioequivalente a los comprimidos de Exjade (deferasirox) comerciales, de acuerdo con lo mostrado en la Figura 2.

Además, en una realización relacionada, la presente invención proporciona una formulación con un recubrimiento entérico completo. Se aplicó el recubrimiento entérico que comprende Opydry® 03K19229 y Acryl-EZE™ a un núcleo de comprimido de deferasirox a un nivel del 5 al 15 % en aumento de peso. Una adición de subrecubrimiento, tal como Opydry™ 03K19229, mejoró la eficacia del recubrimiento entérico. La protección entérica completa se logra después de más del 5 % en aumento de peso. No se observó ningún impacto importante en la liberación del fármaco de deferasirox para los comprimidos de deferasirox con recubrimiento entérico después de dos horas del tratamiento de ácido. Excepto durante los 10 minutos del retraso inicial, los perfiles de liberación del fármaco de deferasirox son comparables al producto comercial de Exjade™ (deferasirox), de acuerdo con lo mostrado en la Figura 3.

En general, después de alcanzar el intestino delgado, los comprimidos recubiertos entéricos liberan el fármaco de manera lenta. Sin embargo, en la presente invención, el uso de un único polímero, por ejemplo, PVP, como aglutinante produce una liberación rápida del fármaco sin ningún tipo de retraso significativo. Esto será útil para el logro de la bioequivalencia de la formulación, en comparación con el producto de referencia, que es un comprimido dispersable no entérico.

En otra realización, el medicamento de deferasirox se envasa para su uso por el paciente o cuidador. Por ejemplo, el medicamento se puede envasar en un papel de aluminio u otro envase adecuado y es adecuado para mezclarlo en un producto alimenticio (por ejemplo, puré de manzana y otros vehículos alimentarios) o en una bebida para el consumo por un paciente.

B. Fabricación de partículas múltiples usando una esferización por extrusión

En una realización representativa separada, la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto, que comprende las etapas de:

40 (i) mezclar deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

(ii) granular en húmedo la mezcla obtenida en la Etapa (i) en un granulador de alto cizallamiento;

(iii) someter a extrusión y esferización los gránulos húmedos obtenidos en la Etapa (ii);

(iv) secar las pellas sometidas a extrusión y esferización; y

(v) recubrir las pellas.

45 En consecuencia, la fabricación de partículas múltiples de deferasirox usando una técnica de proceso fluidizado u otras técnicas de peletización incluye, pero no se limita a, las siguientes consideraciones:

- a) prehumectación: el agua se distribuye de manera uniforme a la mezcla seca del fármaco y Avicel™ PH105 en un granulador de alto cizallamiento;
- b) peletización: se peletizó la mezcla prehumedecida por medio de fuerzas mecánicas y gravitacionales que actúan sobre la mezcla, mientras que se está procesando. Se aplicó humedad (agua) de manera constante. Una vez que las pellas consiguieron el intervalo de tamaño de partícula deseado, se incorporó un pequeño porcentaje de la mezcla seca (o un excipiente solo) sobre las pellas para detener el crecimiento y suavizar la superficie de las pellas;
- c) secado: se realizó el secado de las pellas en un procesador de lecho fluido. Se secaron las pellas hasta un contenido de humedad por debajo del 3 % en peso.
- 10 Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la invención y no son una limitación en la presente invención. Las formulaciones para la preparación de comprimidos se detallan a continuación. En un aspecto, los comprimidos se formulan utilizando recubrimientos entéricos.

Ejemplo 1 de referencia: Comprimidos de deferasirox granulados en húmedo con recubrimiento entérico que comprenden un tensioactivo, lauril sulfato de sodio (SLS)

Granulación	
Fase interna	
Ingrediente	% en peso (intervalo)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4 % (5 a 25)
PVP K-30™	2,25 % (1 a 5)
Crospovidona	2 % (1 a 5)
SLS	0,375 % (0 a 1)
Fase externa	
Ingrediente	% en peso (intervalo)
Gránulos secos	75 %
Avicel™ PH 102	18,5 % (5 a 25)
Crospovidona	5 % (2 a 10)
Aerosil™	intervalos 0,5 % (0,1 a 1)
Estearato de magnesio	1 % (0,1 a 2)
Subrecubrimiento	
Opadry™ 03K19229	1 % (0 a 2)
Recubrimiento entérico	
Eudragit™ (Acryl EZE 93F)	7 % (5 a 20)

15

Ejemplo 2: Comprimidos de deferasirox granulados en húmedo con recubrimiento entérico que comprenden un poloxámero (Pluronic™ de grado F68)

Granulación	
Fase interna	
Ingrediente	% en peso (intervalo)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4 % (5 a 25)
HPMc™ 3 cps	2,25 % (1 a 5)
Crospovidona	2 % (1 a 5)
Pluronic™	0,375 % (0 a 1)
Fase externa	
Ingrediente	% en peso (intervalo)
Gránulos secos	75 %
Avicel™ PH 102	18,5 % (5 a 25)
Crospovidona	5 % (2 a 10)
Aerosil™	intervalos 0,5 % (0,1 a 1)
Estearato de magnesio	1 % (0,1 a 2)
Subrecubrimiento	
Opadry™ 03K19229	1 % (0 a 2)
Recubrimiento entérico	
Eudragit™ (Acryl EZE™ 93F)	7 % (5 a 20)

Ejemplo 3 de referencia: Composición de pellas de deferasirox fabricada por medio de granulación por extrusión-esferización

Ingrediente	% en peso (intervalo)
Deferasirox	60 a 80 %
Avicel™ PH 101 / 105	8 a 32 %
PVP K-30™ o HPMC™ 3cps o HPC EXF™	2 a 5 %
Crospovidona	5 %
SLS / Poloxámero™	1 a 2 %

Recubrimiento entérico	
Eudragit™ (Acryl EZE™ 93F)	5 a 20 %

5 **Ejemplo 4: Composición de pellas de deferasirox fabricada por medio de técnica fluidizada**

Granulación	
Ingrediente	% en peso
ICL670™	70 a 80 %
Avicel™ PH 105	20 a 30 %

Las composiciones de la presente invención y los procesos de fabricación proporcionan comprimidos recubiertos de Exjade (deferasirox) y de este modo minimizan la irritación GI local. En comparación con los comprimidos de Exjade (deferasirox) dispersables, estos tienen una carga de fármaco del 29,4 %. Los presentes métodos inventados y las correspondientes formulaciones de deferasirox mejoradas inventadas aumentan la carga de fármaco para la producción de comprimidos de deferasirox para tragar (ingeribles) que mejoran el cumplimiento del paciente.

Ejemplo 5: Comprimidos de deferasirox recubiertos preparados por medio de granulación en húmedo usando recubrimiento no funcional**Comprimidos de deferasirox: Dosis inventadas**

Variante A				
Componente	% (p/p) (intervalo)	mg/comp de 648 mg	mg/comp de 324 mg	mg/comp de 162 mg
Deferasirox	55,56	360,00	180,00	90,00
Celulosa microcristalina PH101™	15,09	97,81	48,91	24,45
Celulosa microcristalina PH102™	18,00	116,64	58,32	29,16
Polivinilpirrolidona K-30™	2,25	14,58	7,29	3,65
Crospovidona	7,00	45,36	22,68	11,34
Pluronic™ F68	0,10	0,65	0,32	0,16
Aerosil™	0,50	3,24	1,62	0,81
Estearato de magnesio	1,50	9,72	4,86	2,43
Total	100,00	648,00	324,00	162,00
Recubrimiento				
Opadry™ Azul	3,00	19,44	9,72	4,86
Peso del comprimido final	103,00	667,44	333,72	166,86

Dosis de gránulo pediátrica de deferasirox desvelada

Variante A				
Componente	% (p/p)	mg/comp de 720 mg	mg/comp de 360 mg	mg/comp de 180 mg
Deferasirox	55,56	400,00	200,00	100,00
Celulosa microcristalina PH101™	15,09	108,68	54,34	27,17
Celulosa microcristalina PH102™	18,00	129,60	64,80	32,40
Polivinilpirrolidona K-30™	2,25	16,20	8,10	4,05
Crospovidona	7,00	50,40	25,20	12,60
Pluronic™ F68	0,10	0,72	0,36	0,18
Aerosil™	0,50	3,60	1,80	0,90
Estearato de magnesio	1,50	10,80	5,40	2,70
Total	100,00	720,00	360,00	180,00

Resumen de variantes de deferasirox usadas en el estudio farmacocinético (PK) clínico

Materiales	Cantidad Variante A (%)	Cantidad Variante B (%)	Cantidad Variante C (%)
Deferasirox	55,56	55,56	54,08
Celulosa microcristalina	15,09	14,19	13,82
Crospovidona	7,00	7,0	6,81
Polivinilpirrolidona K30™	2,25	2,25	2,19
Poloxámero™ 188	0,10	1,00	0,97
Celulosa MKR™ GRN	18,00	18,00	17,52
Aerosil™	0,50	0,50	0,49
Estearato de magnesio	1,50	1,50	1,46
Eudragit™ L 100 a 55	-	-	2,17
Hipromelosa 5cps	-	-	0,11
Hidróxido de sodio	-	-	0,03
Citrato de trietilo	-	-	0,28
Polysorbate™ 80	-	-	0,002
Monoestearato de glicerol	-	-	0,06
Peso total (mg)	100,00	100,00	100,00
Propiedades del comprimido			
Fabricación	19x7,5 Ovalado	19x7,5 Ovalado	19x7,5 Ovalado
Peso medio (mg)	910,24	916,22	903,62
Fuerza de compresión (kN)	25,00	25,00	25,00
Dureza media (N)	267,60	231,70	236,70
% de friabilidad	0,00	0,02	0,11
Tiempo de disolución (DT, min) con discos	3,42	5,45	6,45
Espesor medio (mm)	6,96	6,86	6,92

- 5 Tamaño de gránulo para la formulación de Variante A de deferasirox correspondiente a un lote representativo para una fase piloto

Peso de granulos en cribados (g) Tamaño de cribado (mm)

	Lotes de deferasirox clinico	Agua (%)	Tiempo de adición de agua (min)	LOD (%)	Densidad aparente (g/ml)	Densidad compactada (g/ml)	1,4	1,0	0,71	0,5	0,25	0,18	0,125	0,09	Pan	Total (g o %)
							0,00 %	7,39 %	17,08 %	10,89 %	14,29 %	7,09 %	10,59 %	9,39 %	23,28 %	100,00 %
	5 kg	26	7		0,49	0,65	0	7,4	17,1	10,9	14,3	7,1	10,6	9,4	23,3	100,1
	Lote DoE de fase piloto	26	7		0,47	0,66	0	0	3,7	7,6	9,2	5,2	6,3	5,1	12,7	49,8
							0,00 %	0,00 %	7,43 %	15,26 %	18,47 %	10,44 %	12,65 %	10,24 %	25,50 %	100,00 %

Los datos del paciente del estudio clínico se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados de PK de comprimidos de deferasirox preparados por medio de granulación por vía húmeda con recubrimiento no funcional

	C_{máx}			AUC		
	A	B	C	A	B	C
0501_00001	0,906	1,239	0,112	0,891	1,339	0,276
0501_00008	1,576	1,897	1,554	1,624	1,449	1,475
0501_00013	1,347	1,516	1,046	1,433	1,785	1,305
0501_00020	0,952	1,153	1,202	0,943	1,087	1,154
0501_00023	1,727	1,225	1,765	1,567	0,974	1,574
0501_00026	0,981	1,133	1,420	0,963	0,998	1,018
0501_00027		2,293	1,122		2,477	1,015
0501_00031	1,820	2,482	1,664	2,031	3,152	2,060
0501_00035	1,778	1,517	1,672	1,246	1,015	1,249
0501_00038	1,412	1,858	1,350	1,673	2,233	1,126
0501_00049	1,714	2,233	1,467	1,929	1,525	1,752
0501_00052	1,176	1,244	1,538	1,774	1,564	1,538
0501_00053	1,057	1,340	1,091	0,894	1,269	1,138
0501_00054	0,781	0,769	0,369	0,791	0,789	0,380
0501_00055	1,652	1,326	1,380	2,039	1,094	2,672
0501_00075	1,317	1,268	1,380	1,010	1,388	1,318
0501_00088	1,604	1,580	0,921	1,552	1,452	1,075
0501_00093	1,689	1,713	1,976	1,767	1,924	1,472
0501_00104	1,827	1,556	1,519	1,489	1,360	1,495
0501_00107	1,352	1,060	0,725	1,370	1,357	0,614

5

El perfil de disolución para las variantes de deferasirox clínicas A, B, y C (500 mg) se resalta en la Tabla 3.

Tabla 3. Datos de disolución para las Variantes clínicas A, B, y C (500mg).

Tratamiento	Proporción geométrica media	90 % de CI	
		Inferior	Superior
A: comprimido de 500 mg con el 0,1 % Pluronic™	1,38	1,18	1,62
B: comprimido de 500 mg con el 1,0 % Pluronic™	1,43	1,22	1,67
C: comprimido de 500 mg con el 1,0 % Pluronic™ + recubrimiento entérico de liberación modificada	1,15	0,99	1,35

10

- Los datos para C_{máx} fueron comparables a los de AUC.
- El T_{máx} medio (3 a 4 h) pareció ser similar con todas las formulaciones.
- El deferasirox de PK fue un poco menos variable con las Variantes A y B (CV 23 a 38 %), y fue un poco más variable con la Variante C (CV 54 a 61 %) de acuerdo con lo comparado con una formulación comercial comercializada de manera convencional (CV 31 a 49 %).

15

- Los datos de PK con la formulación actual en este estudio fueron consistentes con los datos de estudios anteriores.

Ejemplo 6: Estudios de formulación de deferasirox de alta carga sin efectos alimenticios.

Se han iniciado seis estudios clínicos con estudios de farmacología correspondientes en voluntarios adultos

saludables. Se han completado cuatro estudios y dos estudios están en desarrollo. En el estudio inicial de farmacología clínica para la selección de variante (Estudio 1), la variante de comprimido seleccionada para el desarrollo mostró suprabiodisponibilidad: tanto AUC como $C_{m\acute{a}x}$ para la formulación de deferasirox inventada fueron aproximadamente el 40 % mayor en comparación con el comprimido dispersable (DT) actual en una dosis única de 1.500 mg. Por lo tanto, los estudios de farmacología clínica posteriores usaron formulaciones de concentración ajustada (gránulos de 400 mg y FCT de 360 mg para igualar al DT de 500 mg), en línea con EMA/618604/2008 Rev. 7, que establece que "si se halla suprabiodisponibilidad, se debe considerar el desarrollo de una concentración de dosificación más baja".

Tanto el Estudio 2 (estudio fundamental con FCT) como el estudio 3 (estudio piloto con gránulos) demostraron una exposición totalmente equivalente con una proporción $AUC_{\acute{u}ltimo}$ del 100 %. Sin embargo, $C_{m\acute{a}x}$ no cumplió los criterios de bioequivalencia estándar (de acuerdo con lo resumido en la Tabla 4): los valores fueron mayores para ambas formulaciones de concentración ajustada.

El Estudio 4 (gránulos) del efecto alimenticio mostró una equivalencia general de la administración con un alimento blando (puré de manzana o yogur) o con una comida baja en grasas, en comparación con la ingesta de ayuno con agua. La exposición después de la administración con una comida alta en grasas estuvo cerca de los límites de equivalencia del 80 % al 125 % para $AUC_{\acute{u}ltimo}$.

Tabla 4. Síntesis de comparaciones farmacocinéticas para la formulación de deferasirox inventada

Estudio n.º	N	dosis de deferasirox [mg] (formulación)	alimento	Proporción de $AUC_{\acute{u}ltimo}$ (90 % de CI)	Proporción de $C_{m\acute{a}x}$ (90 % de CI)
Estudios completados					
1	20	1500(F) / 1500(DT)	ayuno/ayuno	1,38 (1,179 a 1,620)	1,39 (1,164 a 1,661)
2	32	1080(F) / 1500(DT)	ayuno/ayuno	1,00 (0,932 a 1,078)	1,30 (1,203 a 1,400)
3	20	1200(G) / 1500(DT)	ayuno/ayuno	1,00 (0,915 a 1,099)	1,18 (1,050 a 1,323)
4	24	1200(G) / 1200(G)	puré de manzana/agua	0,996 (0,934 a 1,063)	0,972 (0,891 a 1,061)
		1200(G) / 1200(G)	yogur/agua	0,986 (0,924 a 1,052)	0,988 (0,905 a 1,077)
	24	1200(G) / 1200(G)	desayuno/agua	0,917 (0,845 a 0,995)	0,887 (0,789 a 0,997)
		1200(G) / 1200(G)	desayuno alto en grasas/agua	1,194 (1,099 a 1,298)	0,949 (0,843 a 1,069)
Estudios en desarrollo (resultados esperados para diciembre de 2013)					
5		1080(F) / 1080(F)	alimentado/ayuno	a determinar	a determinar
6		1200(G) / 1500(DT)	ayuno/ayuno	a determinar	a determinar

DT: comprimidos dispersables (formulación actual); F: comprimidos recubiertos con película; G: gránulos; N= cantidad de sujetos. El Estudio 3 también ensayó la linealidad de la dosis (a 400 mg/800 mg/1.200 mg) para los gránulos.
Los valores fuera de los límites de equivalencia [0,8 a 1,25] se encuentran resaltados en **negrita**

Los dos estudios de farmacología clínica restantes (que se realizarán en 2H2013) apuntan a confirmar los resultados de biodisponibilidad comparativa para los gránulos, y ensayar el efecto alimenticio para FCT.

Las nuevas formulaciones de Exjade representan una mejora significativa en la atención al paciente y el cumplimiento de apoyo con terapia de quelación debido a las propiedades farmacéuticas mejoradas y debido a los cambios en la composición. Se espera que estas mejoras proporcionen un riesgo de beneficio positivo debido a la importancia del cumplimiento/adherencia a terapia de quelación para los pacientes con sobrecarga crónica de hierro de 2 años de edad y mayores:

- una variabilidad interindividual más baja en la exposición (CV% de medio geométrico en el estudio F2102 para FCT y DT: $AUC_{\acute{u}ltimo}$ del 39,2 % en comparación al 49,7 %, $C_{m\acute{a}x}$ del 27,5% en comparación al 33,4 %, respectivamente) y la ausencia de un efecto alimenticio sustancial (Estudio 4) sugieren que las nuevas formulaciones logran una relación dosis-exposición más predecible en la práctica clínica;
- la ausencia de un efecto alimenticio sustancial (Estudio 4) que obvia el requisito de tomar el fármaco con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de la comida y, por lo tanto, les permite a los pacientes una mayor comodidad y flexibilidad en la programación y la administración de su dosis diaria;
- una alternativa más agradable para la dispersión actualmente aprobada, en particular, para los pacientes pediátricos y de edad avanzada (un aspecto que se ha investigado en una de las medidas del actualmente aprobado Exjade EU PIP);

- 5 el comprimido de Exjade actualmente aprobado se encuentra formulado con lauril sulfato de sodio, que puede estar asociado a irritación del tracto gastrointestinal. El Exjade actual también contiene lactosa por lo que no se recomienda en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia grave de lactasa. Novartis cree que la exclusión de lactosa y lauril sulfato de sodio en las nuevas formulaciones mejorará la tolerabilidad gastrointestinal del producto. Esto está respaldado por el estudio 2209 recientemente completado de un año donde los pacientes de NTDT en el grupo placebo, que contuvo los mismos excipientes que la formulación de Exjade actualmente comercializada, indicaron tasas de eventos adversos de GI que fueron comparables al grupo de tratamiento activo (42,9 % para placebo en comparación al 36,4 % para 10 mg/kg de Exjade).

Mientras que el 90 % de CI para $C_{m\acute{a}x}$ con tanto el FCT (en el Estudio 2 fundamental) como los gránulos (en el estudio piloto) no estuvieron completamente contenidos dentro de los límites de equivalencia del 80 % al 125 %, las diferencias observadas en $C_{m\acute{a}x}$ no fueron clínicamente significativas para las nuevas formulaciones de este fármaco innovador basado los siguientes fundamentos:

- 15 • la exposición total del fármaco (AUC) es el parámetro clave para predecir la seguridad y eficacia del deferasirox; comúnmente se acepta que la eficacia de quelación para quelantes de hierro esté relacionada con el AUC. En un estudio PK de 24 horas seguido de una sola dosis de 35 mg/kg de deferasirox oral que publicó Chirnomas et al. (2009), los pacientes con respuesta inadecuada al deferasirox tuvieron una exposición sistémica al fármaco significativamente inferior en comparación con los pacientes de control ($P < 0,00001$). $C_{m\acute{a}x}$, el volumen de distribución/biodisponibilidad (Vd/F) y la semivida de eliminación ($t(1/2)$) no fueron diferentes entre los grupos;
- 20 • no se observó ningún efecto en el intervalo QT (una toxicidad típica relacionada con $C_{m\acute{a}x}$) en el estudio minucioso de QT (presentado con la solicitud original en 2005); en ese estudio, voluntarios saludables (en los que la exposición es mayor que en pacientes con sobrecarga de hierro) recibieron dosis de hasta 40 mg/kg con el fin de lograr altos niveles de $C_{m\acute{a}x}$;
- 25 • el intervalo de valores de $C_{m\acute{a}x}$ observados en estudios anteriores con voluntarios saludables con más de 200 sujetos es conforme al intervalo de valores de $C_{m\acute{a}x}$ observados con las nuevas formulaciones (véase a continuación);
- 30 • existe una gran cantidad de datos sobre seguridad, eficacia y exposición para la formulación actual (véanse más detalles a continuación);
- en los estudios de pacientes presentados previamente, únicamente se observaron hallazgos de seguridad menores, tales como náuseas y dolores de cabeza, a $T_{m\acute{a}x}$ (véanse más detalles a continuación);
- 35 • un análisis estadístico para correlacionar los parámetros farmacocinéticos (C_{valle} como representante de AUC, C_{2h} como representante para $C_{m\acute{a}x}$) con los efectos en los riñones en el gran estudio de paciente de un año A2409 indica que los cambios de creatinina están más considerablemente correlacionados con AUC que con $C_{m\acute{a}x}$ (véanse más detalles a continuación);
- 40 • el ajuste de la dosis de Exjade™ (deferasirox) se basa en la eficacia y tolerabilidad: la dosis inicial recomendada es 20 mg/kg/día, con un aumento en el ajuste de la dosis recomendado en avances de 5 a 10 mg/kg cada 3 a 6 meses. Por lo tanto, los pacientes se expondrían únicamente a la dosis aprobada más alta (40 mg/kg/día para la formulación actual) después de un largo período de aumento en el ajuste de la dosis con una tolerabilidad confirmada;
- 45 • la ausencia de un efecto alimenticio significativo tiene como resultado un menor riesgo de aumento de la exposición cuando el fármaco se toma con una comida. Con la formulación de DT actualmente aprobada, la ingestión de 20 mg/kg con una comida alta en grasas (estudio anterior para la formulación comercializada) tuvo como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ promedia de 138 μM en voluntarios saludables, mientras que la dispersión en agua (estudio 2120) tuvo como resultado una $C_{m\acute{a}x}$ inferior de 71 μM en voluntarios saludables. En el estudio de paciente A0105F, la exposición casi se duplicó (en una extensión variable) cuando el Exjade se administró después de un desayuno alto en grasas. No se observó tal efecto con la nueva formulación de gránulos (Tabla 4).
- 50 La Figura 7 resume los perfiles de tiempo y concentración ($\mu\text{mol/l}$) medios de los resultados farmacocinéticos claves para los Estudios 1 (comparación de comprimidos no ajustados en la concentración), 2 (estudio fundamental de FCT ajustados en la concentración), 3 (estudio piloto de gránulo ajustado en la concentración), y 4 (estudio del efecto alimenticio en gránulos).

Los valores individuales de $C_{m\acute{a}x}$ del Estudio 2 y el Estudio 3 se encuentran dentro del intervalo de valores hist3ricos de $C_{m\acute{a}x}$ observados con la formulaci3n de DT actualmente comercializada: la Figura 8 incluye los datos de $C_{m\acute{a}x}$ de (1) estudios de CP anteriores en sujetos saludables a los que se les administr3 20 mg/kg de deferasirox DT, (2) tratamiento FCT en el Estudio 2, y (3) tratamiento de gr3nulo en el Estudio 3.

5 Los datos cl3nicos se han generado y analizado a partir de un ensayo multic3ntrico, de un solo grupo, abierto, de un a3o de duraci3n a trav3s de la evaluaci3n de la eficacia y seguridad de la formulaci3n oral de deferasirox (20 mg/kg/d3a) en 1.744 pacientes con sobrecarga de hierro dependientes de transfusiones; talasemia, MDS, SCD, y anemias raras (Estudio 7). El Estudio 7 us3 un muestreo de PK escaso: adem3s de los datos de eficacia y seguridad, se recogieron datos de PK de deferasirox en un gran subgrupo de pacientes (~600) a una predosis (C_{valle} , un representante para AUC) y 2 horas despu3s de la dosis (C2h; un representante para $C_{m\acute{a}x}$) en el d3a 1, semana 12 y semana 28. Tal como se muestra en la Figura 9, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ para las nuevas formulaciones de deferasirox de alta carga en estado estacionario (predicho por un enfoque de superposici3n no param3trico) en los Estudios 2 y 3, se encuentran dentro del intervalo de los valores C2h de deferasirox en estado estacionario observados con la formulaci3n de DT actual. Es de destacar que la exposici3n de deferasirox en sujetos saludables es, por lo general, mayor que en pacientes con sobrecarga de hierro; adem3s, el momento de muestreo en el Estudio 7 (C2h) subestima $C_{m\acute{a}x}$ (ya que el $T_{m\acute{a}x}$ de deferasirox, por lo general, se produce entre 2 y 4 horas despu3s de la dosis). Ya que los datos de seguridad cl3nica se evaluaron dentro de este intervalo de $C_{m\acute{a}x}$, es poco probable que la $C_{m\acute{a}x}$ observada con las nuevas formulaciones conduzca a problemas de seguridad adicionales.

20 Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ de deferasirox en voluntarios saludables son, por lo general, mayores que en pacientes. Por lo tanto, se revisaron dos estudios con voluntarios saludables en el envase de registro inicial en 2005 para posibles eventos adversos relacionados con $C_{m\acute{a}x}$. En el exhaustivo estudio con voluntarios saludables de QT (que no hall3 efectos de Exjade en el intervalo de QT), 44 voluntarios recibieron Exjade™ (40 mg/kg de deferasirox inmediatamente despu3s del consumo de un desayuno alto en grasas para maximizar la $C_{m\acute{a}x}$. La $C_{m\acute{a}x}$ promedi3 256 μ M (intervalo de 134 a 472 μ M). Los hallazgos de seguridad en estos sujetos se limitaron a los s3ntomas de GI (diarrea/heces blandas, flatulencia y n3usea) en el 18 % de los pacientes, y dolor de cabeza y mareos cada un paciente (2 %). En un estudio (un estudio cruzado aleatorio en 28 voluntarios saludables para evaluar la bioequivalencia de una sola dosis de 20 mg/kg de Exjade™ dispersada en jugo de fruta o agua), tres sujetos HV indicaron heces blandas de 2,5 a 5 horas despu3s de la ingesta de Exjade, cada uno en dos ocasiones separadas, con una duraci3n de 5 a 30 minutos.

30 Adem3s, se realiz3 un nuevo an3lisis de creatinina y cambios en la depuraci3n de creatinina para explorar si los cambios renales asociados al deferasirox son una funci3n de la exposici3n de pico ($C_{m\acute{a}x}$) o de la exposici3n total (AUC). El an3lisis us3 los datos del gran Estudio 7 multic3ntrico, en el que se recogió C_{valle} (un representante de AUC) y deferasirox C2h (un representante de $C_{m\acute{a}x}$) en m3ltiples momentos. A pesar de que ambos par3metros de PK se correlacionan con la dosis, los an3lisis que se resumen a continuaci3n indican que los cambios funcionales renales se encuentran m3s estrechamente asociados al AUC que a la $C_{m\acute{a}x}$.

40 Sobre la base de los datos del Estudio 7, se investig3 la relaci3n entre par3metros de PK en estado estacionario (C_{valle} y C2h) y la creatinina s3rica por el uso de un modelo mixto lineal de los valores de creatinina de transformaci3n logar3tmica (1.990 observaciones en la semana 12 y 28) con un paciente incluido en el modelo como efecto aleatorio. Despu3s de la transformaci3n logar3tmica, se incluyeron los niveles de punto de partida de creatinina, C2h y C_{valle} como predictores en el modelo. Tal como se muestra en la Tabla 5, se observ3 una pendiente mucho mayor (estimada) para el logaritmo(C_{valle}) que para el logaritmo(C2h), con una indicaci3n de una mayor correlaci3n con C_{valle} (un representante de AUC) que con C2h (un representante de $C_{m\acute{a}x}$). Para un aumento del 30 % en $C_{m\acute{a}x}$ (tal como se observa en el FCT), la proporci3n de creatinina s3rica ser3a 1,0087 (=1,3^{0,03287}) con un l3mite superior del 95 % de CI de 1,0127 (manteniendo todos los dem3s factores constantes). Se evalu3 el potencial de multicolinealidad para el logaritmo(C2h) y el logaritmo(C_{valle}) en el modelo estad3stico descrito con anterioridad y no mostr3 ning3n problema de multicolinealidad (Factor de inflaci3n de la varianza (VIF)=1,56 e 3ndice de condici3n <30).

Tabla 5. Modelo de efecto mixto lineal del porcentaje de cambio en la creatinina s3rica para formulaciones de deferasirox

Par3metro	Estimado	Error est3ndar	valor T	Pr > t	Inferior	Superior
Logaritmo(creatinina de punto de partida)	0,9593	0,01226	78,22	<0,0001	0,9391	0,9795
Logaritmo(C2h)	0,03287	0,007786	4,22	<0,0001	0,02005	0,04569
Logaritmo(C_{valle})	0,06504	0,004803	13,54	<0,0001	0,05713	0,07295

50

Los valores C2h del día 1 no predijeron la magnitud de los cambios de creatinina en la semana 4 (N=682): la pendiente de la regresión lineal entre el C2h del día 1 y el cambio porcentual en la creatinina sérica en la semana 4 fue 0,03 (-0,01, 0,08), con un valor p de 0,22, y un R cuadrado < 0,01, tal como se resume en la Figura 11.

5 No hubo diferencia estadística en la tasa de los aumentos de creatinina sérica (ya sea >33 % sobre el punto de partida, o >33 % sobre el punto de partida y >ULN) entre pacientes cuyo valor C2h estuvo por debajo de la media (56,5 µmol/L en este análisis) y aquellos cuyo valor C2h estuvo en o por encima de la media, sobre la base del ensayo de cuadrado Chi en una población expuesta a una dosis de aproximadamente 2 0mg/kg (N=528; Tabla 6). Se llevó a cabo un análisis similar con la consideración de otra clasificación para el C2h del día 1 por el uso de cuartiles (< Q1; Q1 - < media; media - < Q3; ≥ Q3) y los resultados condujeron a la misma conclusión.

10 Tabla 6. Análisis estadístico de C2h en el día 1 en comparación con valores de creatinina sérica notables en la semana 4 (intervalo de dosis 17,5 - 22,5 mg/kg) para una formulación de deferasirox

	Día1 C2h <media (N=264); % (N)	Día1 C2h ≥media (N=264); % (N)	Valor p de ensayo de cuadrado Chi
Aumento de SCr >33 % desde el punto de partida en la semana 4	14,39% (38)	18,56% (49)	0,197 (NS)
Aumento de SCr >33 % desde el punto de partida y >ULN en la semana 4	5,68% (15)	7,58% (20)	0,382 (NS)

15 Se llevó a cabo un análisis de covarianza por medio de un modelo de regresión logística ordinal para elucidar adicionalmente el impacto de cada parámetro de PK en la función renal, tal como se resume en la Tabla 7. C_{valle} tuvo un fuerte impacto en el cambio en la depuración de creatinina (CRCL) en las categorías, pero C2h casi no tuvo impacto (valor p=0,994), después de ajustarlo para C_{valle}. Un aumento de C2h en 1,3 veces proporciónaría un índice de probabilidad (OR) de 0,999 (0,872; 1,146). Esto sugiere que las nuevas formulaciones de deferasirox inventadas (un AUC comparable pero una C_{máx} mayor que en la formulación comercializada actual) tendrían como resultado un efecto comparable en la función renal.

20 Todos los análisis que se resumen en esta sección se describirán con más detalle en los expedientes de registro para el FCT y los gránulos.

Tabla 7. Resumen de resultados de análisis del modelo de regresión logística ordinal sobre la base de los datos de la semana 12

Parámetro	Estimado	Error estándar	Pr > cuadrado Chi	OR* para un aumento de 2 veces en el parámetro de PK (95 % de CI)	OR* Para un aumento del 30 % en el parámetro de PK (95 % de CI)
Logaritmo(depuration de creatinina de punto de partida)	-10,3474	0,6405	<0,0001		
Logaritmo(C2h)	-0,00203	0,2663	0,9939	0,999 (0,695, 1,434)	0,999 (0,872; 1,146)
Logaritmo(C _{valle})	0,9346	0,1653	<0,0001	1,911 (1,527, 2,393)	1,278 (1,174; 1,391)

Perfil de respuesta sobre la base de las siguientes categorías de CrCl (con un valor exigido):

1: 90 ml/min o más (N=766); 2: 60 a <90 ml/min (N=193); 3: 15 a <60 ml/min (N=77);

*OR: Índice de probabilidad

25 **Referencias**

Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, et al. (2007). Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. *Clin Ther* 29:909-917.

30 Chirnomas D, Smith AL, Braunstein J et al. (2009): Deferasirox pharmacokinetics in patients with adequate versus inadequate response. *Blood* 114(19): 4009-13.

Mednick LM, Braunstein J, Neufeld E (2010) Oral chelation: Should it be used with young children. *Pediatr Blood Cancer* 55:603-605.

Osborne RH, Lourenco RD, Dalton A, et al (2007). Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: A time trade-off study. *Value Health* 10:451-456.

35

Se comprende que, a pesar de que la presente invención se ha descrito en conjunto con la descripción detallada de la misma, la descripción anterior pretende ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que se define por medio del alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un comprimido recubierto con película para administración oral que contiene deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido, y en donde el comprimido contiene 90 mg, 180 mg o 360 mg de deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde el comprimido comprende adicionalmente,
- (i) al menos una carga en una cantidad total del 10 % al 40 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde la carga es celulosa microcristalina;
- 10 (ii) al menos un desintegrante en una cantidad total del 1 % al 10 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el desintegrante es polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona);
- (iii) al menos un aglutinante en una cantidad total del 1 % al 5 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP);
- (iv) opcionalmente, al menos un tensioactivo en una cantidad total del 0,0 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el tensioactivo es poloxámero;
- 15 (v) al menos un deslizante en una cantidad total del 0,1 % al 1 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el deslizante es dióxido de silicio coloidal;
- (vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos del 0,1 % al 2 % en peso basado en el peso total del comprimido, en donde el lubricante es estearato de magnesio; y
- (vii) un recubrimiento.
- 20 2. El comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido contiene 90 mg de deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
3. El comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido contiene 180 mg de deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
4. El comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el comprimido contiene 360 mg de deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 5. El comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el comprimido presenta un tiempo de desintegración de 5-10 minutos cuando se mide mediante un ensayo de desintegración USP estándar.
6. Un comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste
- 30 en 90 mg de deferasirox;
- 53,61 mg de celulosa microcristalina;
- 3,65 mg de polivinilpirrolidona;
- 11,34 mg de crospovidona;
- 0,16 mg de poloxámero 188;
- 35 0,81 mg de sílice coloidal;
- 2,43 mg de estearato de magnesio; y
- 4,86 mg de recubrimiento.
7. Un comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste
- 40 en 180 mg de deferasirox;
- 107,23 mg de celulosa microcristalina;
- 7,29 mg de polivinilpirrolidona;
- 22,68 mg de crospovidona;
- 0,32 mg de poloxámero 188;
- 1,62 mg de sílice coloidal;
- 45 4,86 mg de estearato de magnesio; y
- 9,72 mg de recubrimiento.
8. Un comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que consiste
- 50 en 360 mg de deferasirox;
- 215,45 mg de celulosa microcristalina;
- 14,58 mg de polivinilpirrolidona;
- 45,36 mg de crospovidona;
- 0,65 mg de poloxámero 188;
- 3,24 mg de sílice coloidal;
- 9,72 mg de estearato de magnesio; y
- 55 19,44 mg de recubrimiento.

ES 2 663 135 T3

9. Un comprimido recubierto con película para administración oral de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende:

Componente	% (p/p) (intervalo)	mg/comp. de 648 mg	mg/comp. de 324 mg	mg/comp. de 162 mg
Deferasirox	55,56	360,00	180,00	90,00
Celulosa microcristalina PH101	15,09	97,81	48,91	24,45
Celulosa microcristalina PH102	18,00	116,64	58,32	29,16
Polivinilpirrolidona K-30	2,25	14,58	7,29	3,65
Crospovidona	7,00	45,36	22,68	11,34
Pluronic F68	0,10	0,65	0,32	0,16
Aerosil	0,50	3,24	1,62	0,81
Estearato de magnesio	1,50	9,72	4,86	2,43
Total	100,00	648,00	324,00	162,00
Recubrimiento				
Opadry	3,00	19,44	9,72	4,86
Peso del comprimido final	103,00	667,44	333,72	166,86

Proceso de fabricación de comprimidos recubiertos de deferasirox preparados mediante granulación en húmedo

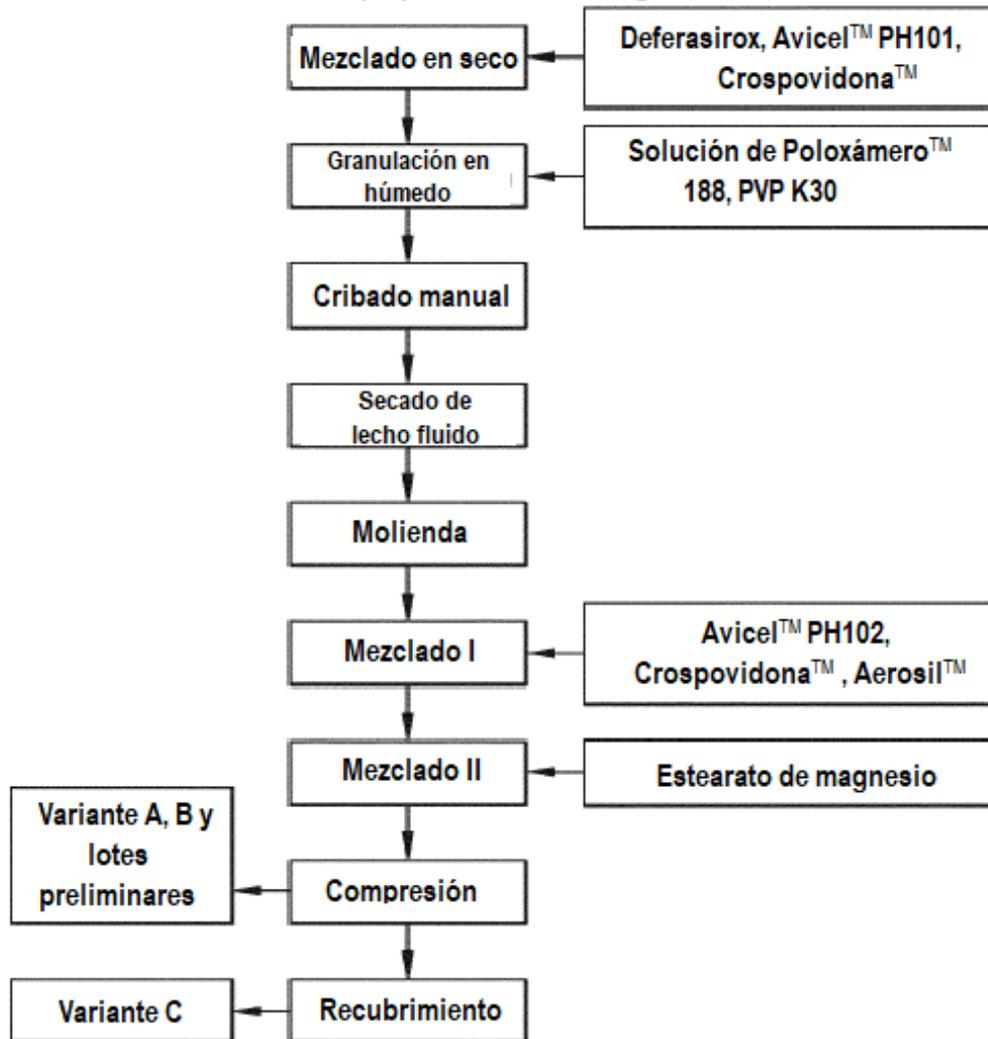


Figura 1

Perfil de disolución de deferasirox a partir de comprimidos preparados mediante granulación en húmedo.

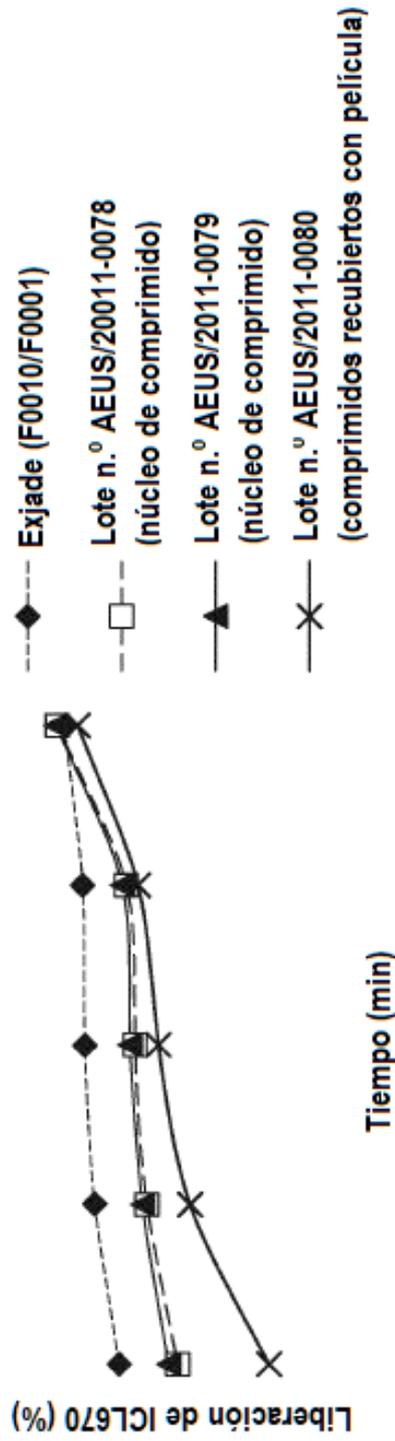


Figura 2

Perfil de disolución de ICL670 a partir de comprimidos con recubrimiento entérico preparados mediante granulación en húmedo

Perfil de disolución de 375 mg de ICL670 variante WG después del recubrimiento entérico

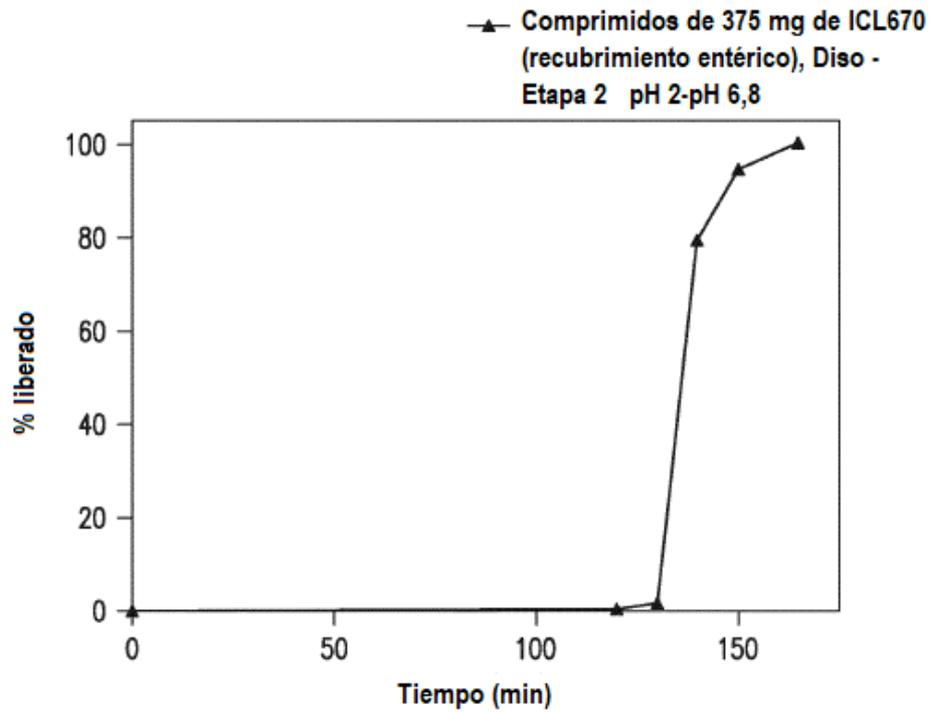


Figura 3

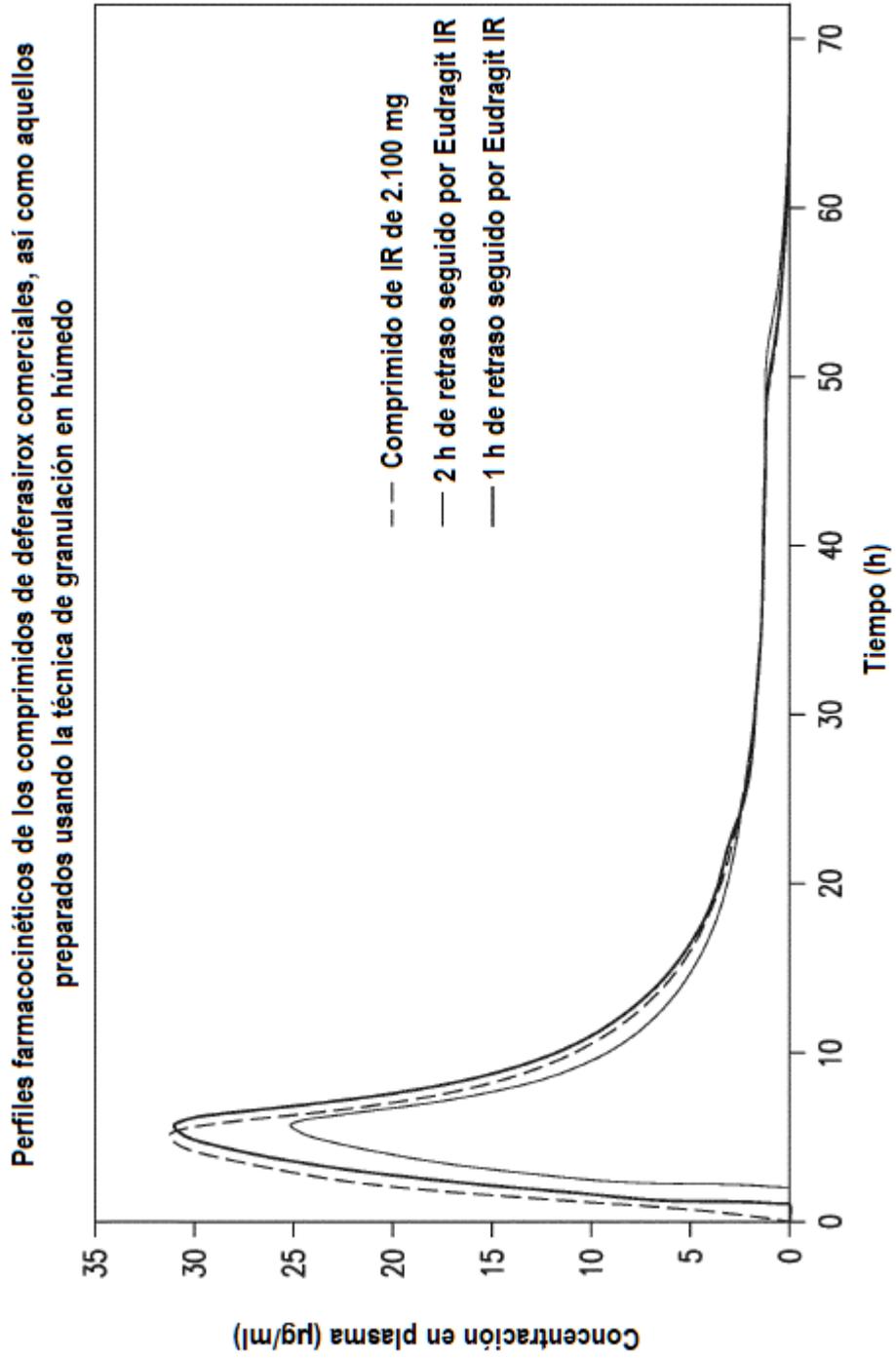
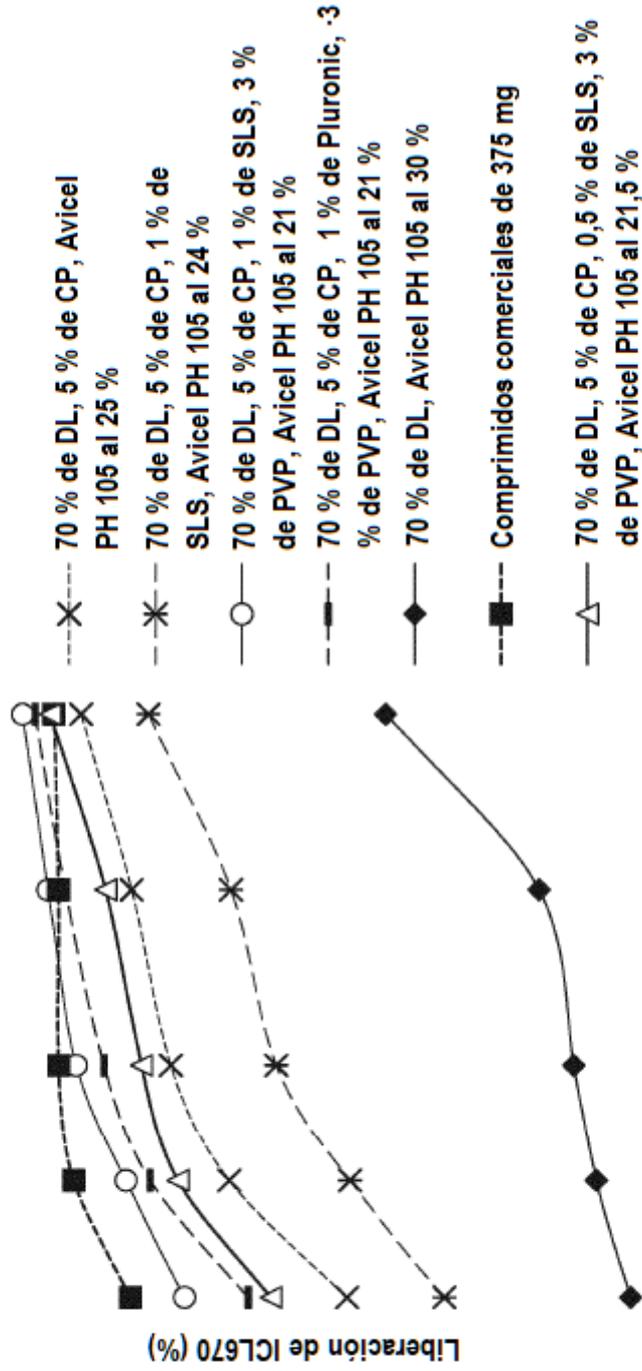


Figura 4

Perfil de disolución de la cápsula de deferasirox que consiste en
 pellas preparadas mediante esferización por extrusión



Tiempo (min)

Figura 5

Perfil de disolución de cápsulas de deferasirox que consisten en pellas con recubrimiento entérico preparadas mediante esferización por extrusión

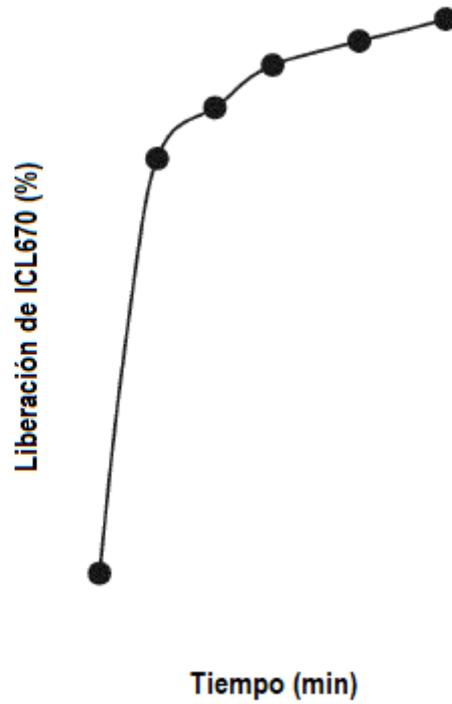


Figura 6

Perfiles de tiempo-concentración medios de deferasirox en los Estudios 1-4 clínicos

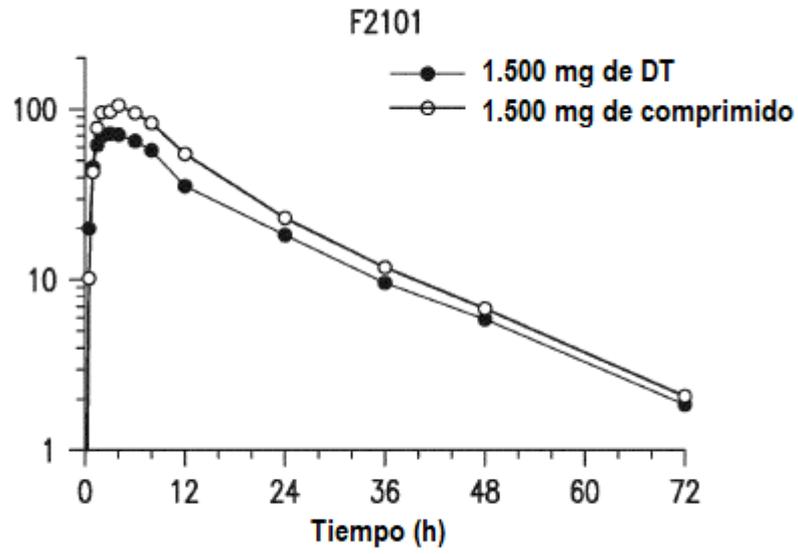


Figura 7A

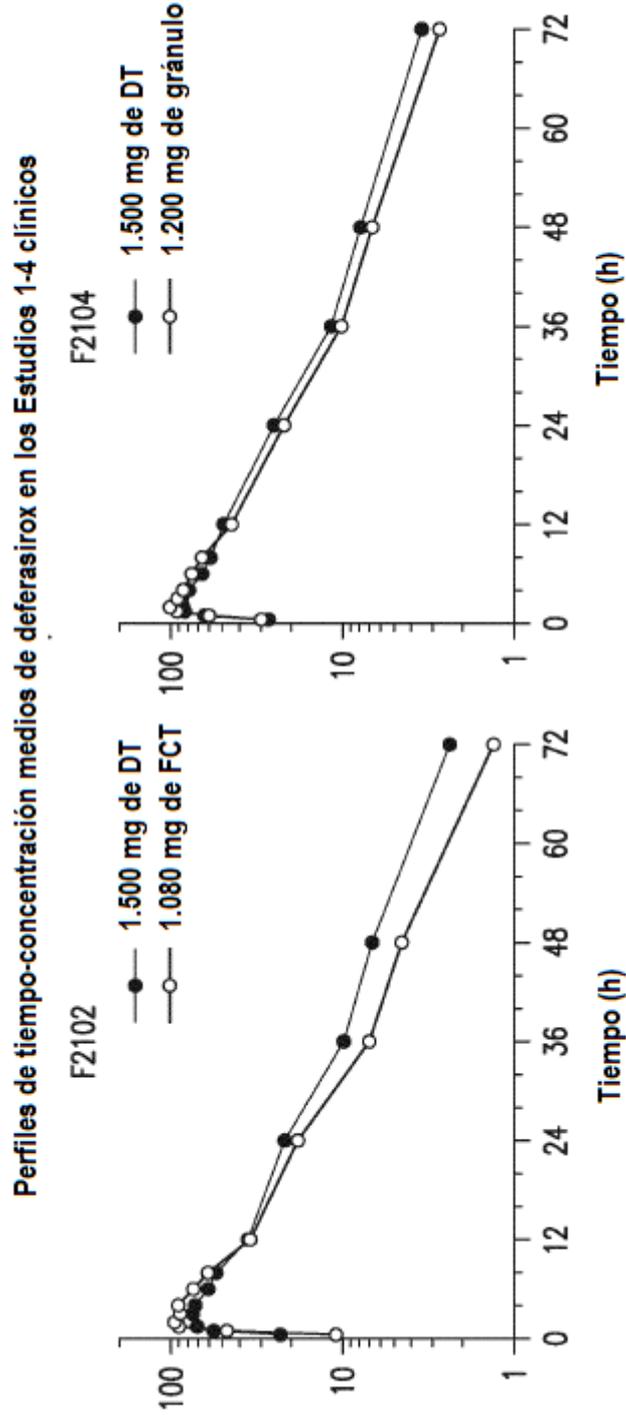


Figura 7B

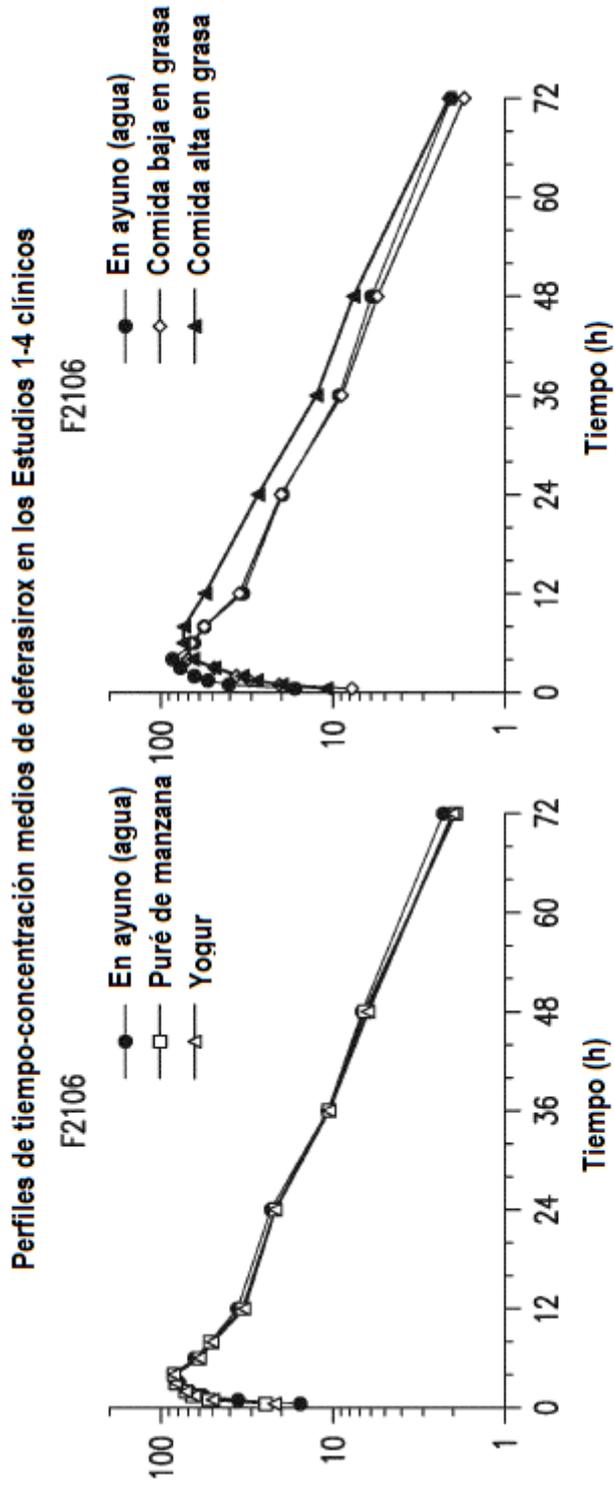


Figura 7C

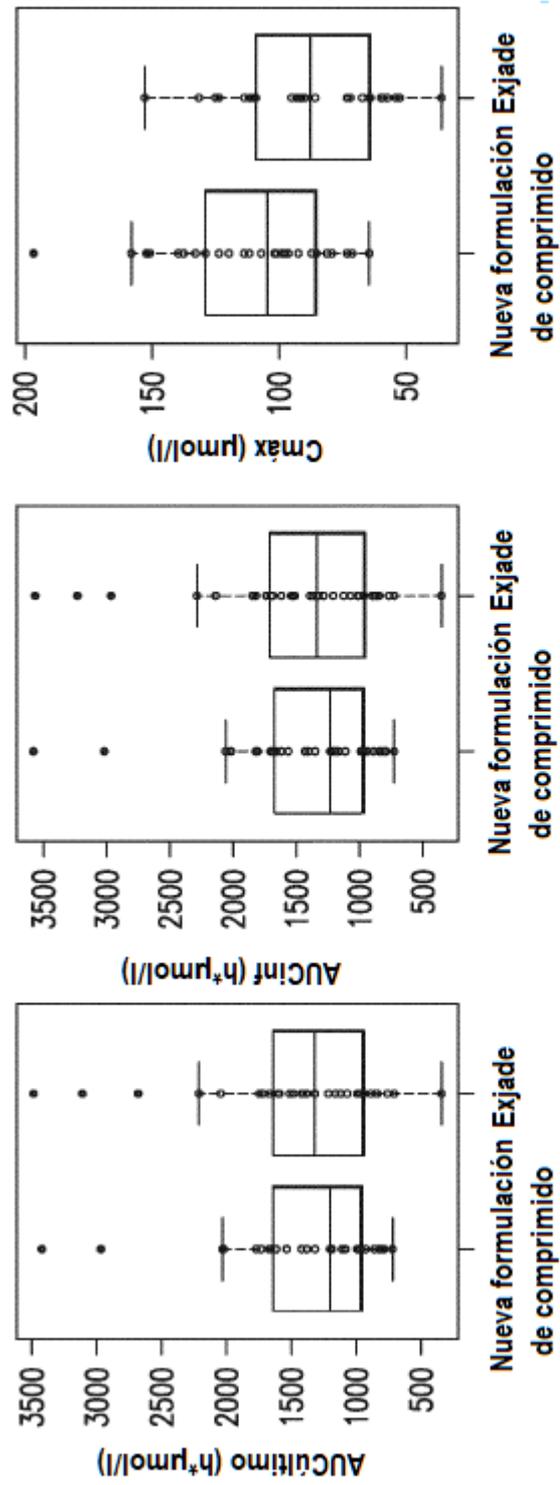


Figura 8

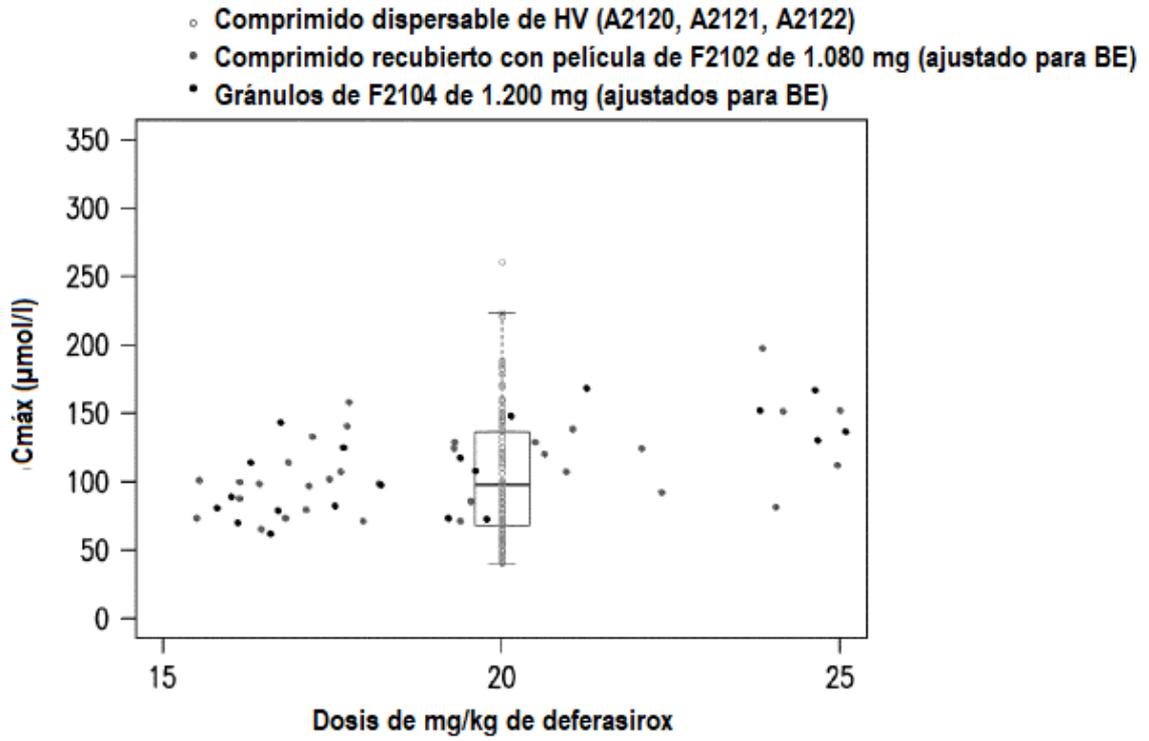


Figura 9

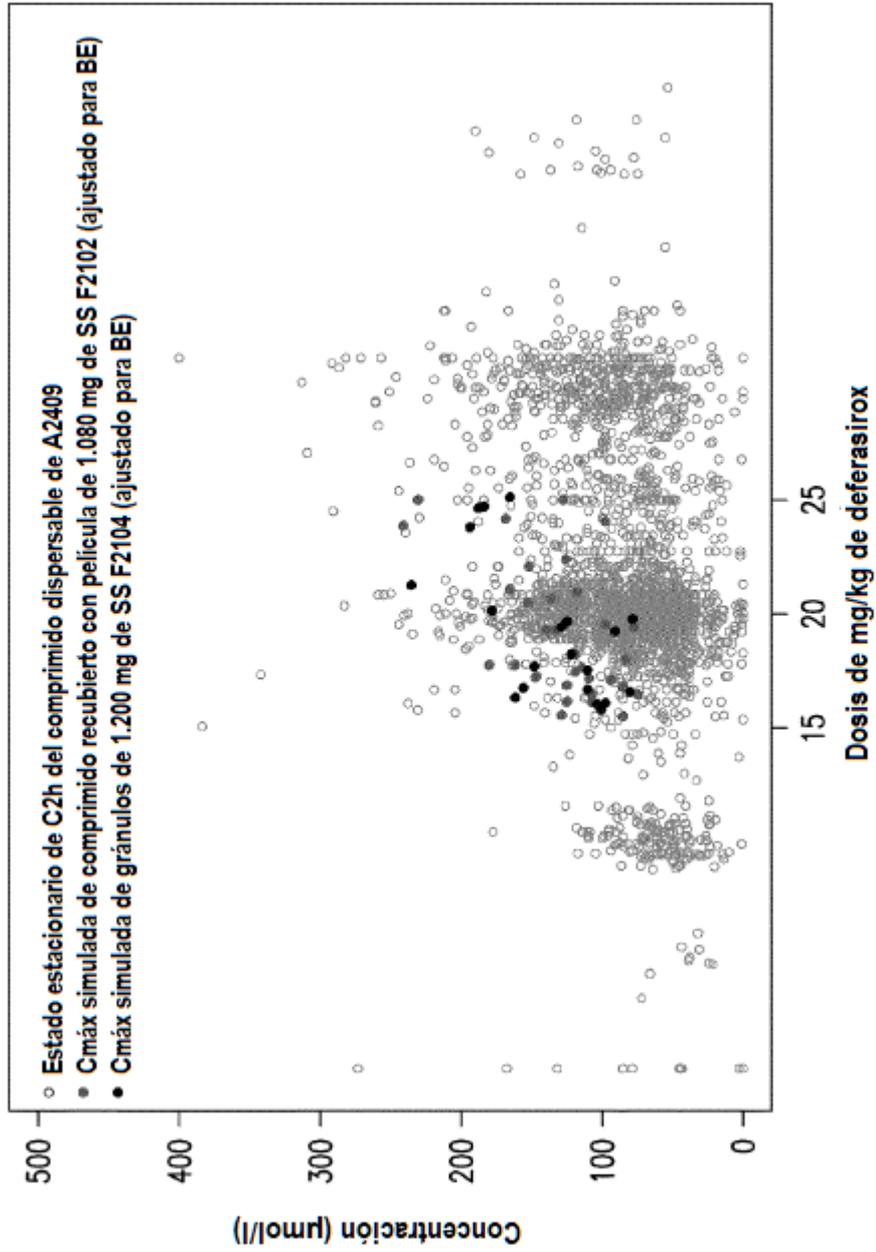


Figura 10

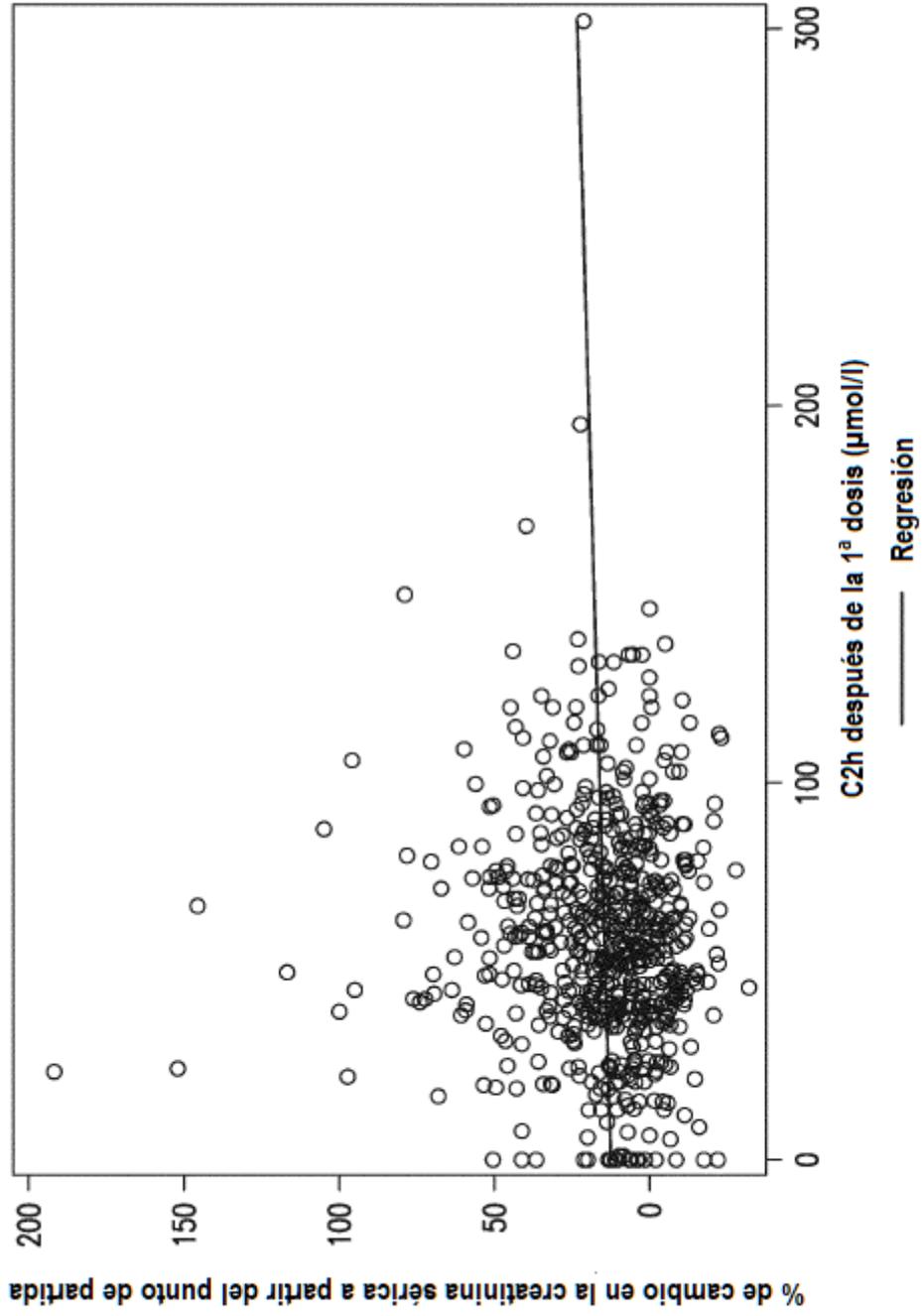


Figura 11