

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 734 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/41 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.05.2015 E 15167950 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2019 EP 2946771**

54 Título: **Formulación de comprimido dispersable en agua que contiene deferasirox**

30 Prioridad:

20.05.2014 TR 201405598

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

11.12.2019

73 Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)

Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14 Istinye
34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

CIFTER, ÜMIT;
TÜRKYILMAZ, ALI;
YILDIRIM, EDİZ y
KARABULUT, TUTKU CEREN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 734 675 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

Formulación de comprimido dispersable en agua que contiene deferasirox

5 Campo de la invención

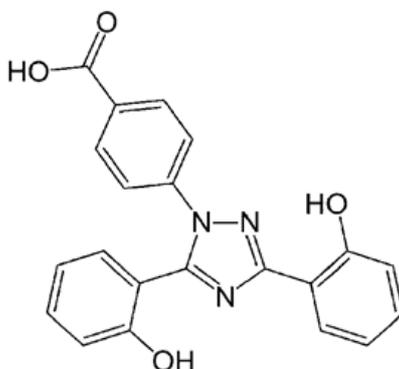
La presente invención se relaciona con una formulación que comprende deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Más particularmente, la presente invención se relaciona con una formulación de comprimidos de deferasirox dispersable en agua.

10

Antecedentes de la invención

Deferasirox es un agente enlazador de hierro utilizado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro. Su nombre químico es ácido 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)[1,2,4]triazol-1-il]benzoico y tiene la estructura que se muestra a continuación en la fórmula I.

15



Fórmula I: Deferasirox

20

El deferasirox está indicado en el tratamiento de la sobrecarga de hierro para reducir la morbilidad y la mortalidad relacionadas con el hierro en la anemia dependiente de transfusión, particularmente en la talasemia leve y grave y en la anemia de células falciformes. Al mismo tiempo, el deferasirox se puede utilizar en el tratamiento de la hemocromatosis. Los glóbulos rojos en el cuerpo de pacientes con talasemia leve y grave, anemia de células falciformes y hemocromatosis están expuestos a una destrucción muy rápida y se administra una cantidad significativa de transfusión de sangre a los pacientes que lo necesiten. Si la cantidad excesiva de hierro después de una transfusión de sangre no se elimina del cuerpo, puede causar fallas en los órganos. Deferasirox es un agente activo eficaz para eliminar el exceso de hierro del cuerpo.

25

Deferasirox es el primer fármaco oral aprobado para el tratamiento de la sobrecarga de hierro en los Estados Unidos. Fue aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) en noviembre de 2005.

30

Deferasirox, que está disponible comercialmente en formas dispersables en agua (EXJADE®) se divulgó por primera vez en la patente WO97/49395, en donde estaba indicado para el tratamiento de enfermedades causadas por un exceso de hierro en el cuerpo.

35

En la técnica anterior se pueden encontrar diversas formulaciones de comprimidos dispersables en agua que comprenden deferasirox.

La solicitud de patente EP1734924A1 de Novartis, por ejemplo, describe un comprimido dispersable que comprende deferasirox en una cantidad de 42% a 65% en peso del comprimido total.

40

La solicitud de patente EP1940360 de Novartis, a su vez, divulga una formulación de comprimido dispersable que comprende deferasirox en una cantidad de 42% a 65% en peso con base en el peso total del comprimido y al menos un excipiente.

45

La patente TR2011/03691 de la firma Ali Raif divulga una formulación de comprimido dispersable en agua que comprende deferasirox en una cantidad superior al 40,5% e inferior al 41,55% del peso total del comprimido.

La patente TR2009/05371 de Novartis divulga una formulación de comprimido dispersable que comprende deferasirox en una cantidad del 5% al 40% en peso con base en el peso total del comprimido y un desintegrante en una cantidad del 10% al 35% en peso con base en el peso total del comprimido. Ese documento divulga además un método de

50

producción complejo que consta de 4 etapas. Las patentes y solicitudes de patente de acuerdo con la técnica anterior a la que se hace referencia anteriormente divulgan métodos de producción similares. Por lo tanto, sería deseable un método de producción simple, que ahorre tiempo y sea rentable.

5 Están disponibles formulaciones de 125 mg, 250 mg y 500 mg de comprimidos de deferasirox, pero particularmente debido a que el peso total del comprimido de la dosis de 500 mg es demasiado alto, no es adecuado para su uso como comprimidos orales. Se sabe que administrar comprimidos orales con un tamaño de comprimido grande es problemático en pacientes con dificultad para tragar. Por esta razón, se han desarrollado las formulaciones de comprimidos dispersables en agua que comprenden deferasirox.

10 El término "comprimido dispersable en agua" se refiere a un comprimido, que se administra después de que se disuelve en agua.

15 El documento WO 2010/035282 A1 se relaciona con composiciones farmacéuticas orales que comprenden deferasirox o sales farmacéuticamente aceptables, formas polimórficas y mezclas de estas, en donde el ingrediente activo tiene un tamaño de partícula promedio inferior a aproximadamente 100 µm y está presente en una cantidad superior al 66% en peso en base al peso total del comprimido.

20 Se sabe que el deferasirox es poco soluble en agua. Por esta razón, la dificultad encontrada con más frecuencia en la producción de comprimidos dispersables en agua que comprenden deferasirox es su solubilidad.

Además, las partículas obtenidas en la producción de comprimidos dispersables de deferasirox tienen propiedades de bajo flujo y son propensas a adherirse entre sí debido a la baja densidad y las características electrostáticas de deferasirox.

25 Con el fin de cumplir con todos los requisitos descritos anteriormente, una fórmula especial de fármaco debe adaptarse particularmente mediante una selección cuidadosa de los excipientes que se utilizarán. Por lo tanto, se desean comprimidos dispersables en agua que comprenden deferasirox, que no conducen a pérdidas en los agentes activos o excipientes durante la producción, es decir, tienen un alto rendimiento de producción, se disuelven rápidamente en agua, tienen buenas propiedades de flujo y se comprimen simplemente en comprimidos. Otras ventajas y realizaciones de la presente invención se aclararán en la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

35 El principal objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de comprimido dispersable en agua que comprende deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable de este, de acuerdo con la reivindicación 1, que supera los problemas mencionados anteriormente usando excipientes adecuados.

40 Otro objetivo de la presente invención es proporcionar una formulación de comprimido dispersable en agua que no conduzca a pérdidas en los agentes activos o excipientes durante la producción, es decir, tiene un alto rendimiento de producción.

45 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de comprimido dispersable en agua que comprenda una cantidad farmacéuticamente eficaz de deferasirox y que tenga un nivel deseado de solubilidad y rata de disolución.

50 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar una formulación de deferasirox de comprimido dispersable en agua o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, que tenga una resistencia mecánica adecuada (por ejemplo, dureza adecuada y baja erosión) para ser procesada efectivamente en prensas de comprimidos de alta velocidad y transportadas en paquetes de bajo coste.

55 En términos de la técnica anterior, el agente deslizante usado más frecuentemente en formulaciones de comprimidos solubles en agua es dióxido de silicio coloidal. Este optimiza las propiedades de flujo de los polvos utilizados en tales formulaciones y simplifica su compresión directa. El dióxido de silicio coloidal tiene pequeñas partículas de manera que estas pequeñas partículas rodean las partículas más grandes y reducen las fuerzas de Van der Waals entre ellas. También absorbe la humedad en la superficie de los polvos higroscópicos y por lo tanto, reduce la aglomeración y la agregación de los polvos. El dióxido de silicio coloidal mejora las propiedades de flujo y proporciona la uniformidad de la dosis del comprimido, evita la aglomeración que es muy probable que tenga lugar durante el proceso de llenado y por lo tanto, mejora algunas propiedades del comprimido, como la erosión y la dureza.

60 Además, se sabe que todo el dióxido de silicio coloidal se proporciona en la fase en polvo de los comprimidos que comprenden las fases en polvo y en gránulos en las formulaciones de acuerdo con la técnica anterior. La mezcla que consiste en deferasirox, lactosa, crospovidona preparada para la etapa de granulación, la primera etapa del método de producción está libre de dióxido de silicio coloidal. Aquí no se realiza ningún tamizado, ya que esta fase, que está libre de dióxido de silicio coloidal, se adhiere al tamiz y ocluye sus poros. Por otro lado, en la presente invención, el 50% en peso de dióxido de silicio coloidal se proporciona en la fase granular del comprimido, mientras que el 50% del

mismo se proporciona en la fase en polvo de esta. El problema mencionado anteriormente se superó sorprendentemente añadiendo la mitad del peso total de dióxido de silicio coloidal a la fase en polvo que comprende deferasirox preparada para la etapa de granulación y fue posible llevar a cabo el tamizado. Por lo tanto, se logró un proceso que tiene un alto rendimiento de producción, es simple, ahorra tiempo y es rentable.

5 El término "fase granular del comprimido" se refiere a la parte del comprimido en la que los agentes activos o excipientes utilizados en la producción de comprimidos se proporcionan en forma granulada, es decir, después de que se someten a granulación.

10 El término "fase en polvo del comprimido" se refiere a la parte del comprimido en la que los agentes activos o excipientes utilizados en la producción de comprimidos se proporcionan en forma de polvo.

No se utiliza aglomerante en el disolvente de granulación de acuerdo con la presente invención y la etapa de granulación se lleva a cabo utilizando solo agua. De acuerdo con la técnica anterior, sin embargo, se usan polivinilpirrolidona y agua como el disolvente de granulación. La mayor desventaja de llevar a cabo la etapa de granulación utilizando una mezcla de aglomerante y agua es que parte de la solución se adhiere a la pared del recipiente en el que se realiza la granulación, lo que lleva a una pérdida en la cantidad de aglomerante utilizado. Se encontró que este problema se evita cuando la granulación se lleva a cabo solo con agua y que la etapa de granulación se puede realizar a través de un proceso más simple. Así, se logró un proceso que tiene un alto rendimiento de producción. Además, en el caso de que tenga lugar una formación de gránulos temprana, el disolvente de granulación no se puede usar en su totalidad, parte del aglomerante permanece sin usar y por lo tanto, la cantidad del aglomerante utilizado en la formulación puede variar. En la presente invención, a su vez, la etapa de granulación se llevó a cabo utilizando solo agua, de modo que se obtuvo un disolvente de granulación que no depende de la cantidad de aglomerante.

25 Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar comprimidos dispersables en agua altamente solubles que comprenden deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable de este. Por consiguiente, se encontró sorprendentemente que el uso de laurilsulfato de sodio en la fase en polvo del comprimido en una cantidad de 3,00% a 5,00% del peso total del comprimido aumenta la solubilidad de la formulación. Como el porcentaje de la cantidad de deferasirox es alto de acuerdo con la presente invención, el comprimido no puede dispersarse en agua completamente cuando se usa laurilsulfato de sodio por debajo de este límite y cuando se usa por encima de este límite, hace que la formulación forme espuma. El laurilsulfato de sodio es un tensioactivo aniónico que tiene un grupo hidrófobo e hidrófilo. Con base en esta propiedad estructural, es un tensioactivo que es muy eficaz para aumentar la solubilidad de los agentes activos como el deferasirox que no se disuelven en el agua. Los grupos hidrófobos de laurilsulfato de sodio rodean la molécula de deferasirox y evitan el contacto de las moléculas de deferasirox con agua. Solo los grupos hidrófilos de laurilsulfato de sodio entran en contacto con el agua y hacen que el deferasirox se disuelva en agua.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar comprimidos con una dureza adecuada y baja friabilidad, así como un proceso simple y que ahorre tiempo para este propósito. El aglomerante utilizado en la presente invención fue copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo en la fase en polvo del comprimido. El copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo tiene una estructura similar al laurilsulfato de sodio. La parte de polivinilpirrolidona del copolímero es hidrófila, mientras que la parte de acetato de vinilo de este es hidrófoba. En virtud de esta estructura, el copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo proporcionó un efecto sinérgico junto con laurilsulfato de sodio en la solubilidad en agua del comprimido. En virtud de los grupos hidrófobos e hidrófilos, es un aglomerante más adecuado que otros para las formulaciones de comprimidos dispersables en agua de deferasirox. Además, la característica más importante del copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo que lo distingue de la polivinilpirrolidona es su plasticidad. En virtud del copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo, los productos obtenidos durante la preparación de comprimidos son menos propensos a la formación de sobrecapa y los comprimidos son menos friables. Por estas razones, el copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo es un aglomerante de este tipo que es más adecuado para el método de compresión directa por encima de los aglomerantes tales como polivinilpirrolidona y derivados de celulosa, y mientras proporciona la dureza requerida para la compresión directa, reduce la friabilidad de los comprimidos. Fue posible presionar los comprimidos a 60-140 N utilizando el copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo en la fase en polvo del comprimido en una cantidad del 1,00% al 3,00% del peso total del comprimido.

55 Además, la crospovidona se usó en la presente invención como desintegrante tanto en la fase en polvo como en la fase granular del comprimido para aumentar la solubilidad del comprimido dispersable en agua. La proporción de crospovidona en la fase en polvo a laurilsulfato de sodio en la fase en polvo se mantuvo entre 1:1 y 10:1, preferiblemente entre 3:1 y 7:1. Al establecer la proporción de crospovidona a laurilsulfato de sodio entre 1:1 y 10:1, preferiblemente entre 3:1 y 7:1, se logró un mejor perfil de disolución. Además, dado que se obtienen soluciones más homogéneas utilizando comprimidos que se desintegran bien en agua, también se mejoró el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

65 Los agentes de relleno que se pueden usar en el comprimido dispersable en agua de acuerdo con la presente invención pueden ser sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, sales de calcio, celulosa microcristalina, dextrosa, fosfato dicálcico, cloruro de sodio, dextratos, lactitol, maltodextrina, mezclas de sacarosa y maltodextrina, xilitol, trehalosa,

lactosa, monohidrato de lactosa, monohidrato de lactosa secado por aspersión o una mezcla de estos. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con la presente invención comprende un agente de relleno o agentes de relleno en una cantidad de 25,00% a 31,00% del peso total del comprimido. La celulosa microcristalina y el monohidrato de lactosa secado por aspersión se utilizan como agentes de relleno.

5 Los lubricantes que pueden usarse en el comprimido dispersable en agua de acuerdo con la presente invención pueden ser estearilfumarato de sodio, laurilsulfato de sodio, laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, ácido fumárico, clorurobenzoato de sodio, cloruroacetato de sodio, palmitatoestearato de glicerilo, aceites naturales hidrogenados, estearato de zinc, estearato de calcio, sílice, talco, ácido esteárico, polietilenglicol o parafina. El
10 lubricante utilizado es preferiblemente estearato de magnesio. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con la presente invención comprende estearato de magnesio en una cantidad de 0,10% a 1,00% del peso total del comprimido.

15 La fase granular del comprimido comprende deferasirox, 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y 55% en peso de la cantidad total de crospovidona.

La fase en polvo del comprimido comprende el 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo, el 45% en peso de la cantidad total de crospovidona, monohidrato de lactosa secada por aspersión, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.

20 El comprimido dispersable en agua de acuerdo con la presente invención se obtuvo mediante una formulación de acuerdo con la reivindicación 9 y que comprende los siguientes ingredientes:

25 a. fase granular:

i. deferasirox en una cantidad de 26,00% a 29,00% del peso total del comprimido,

ii. crospovidona en una cantidad de 18,00% a 21,00% del peso total del comprimido,

30 iii. dióxido de silicio coloidal en una cantidad de 0,01 a 0,50% del peso total del comprimido,

b. fase en polvo:

35 i. crospovidona en una cantidad de 17,00% a 20,00% del peso total del comprimido,

ii. monohidrato de lactosa (secado por aspersión) en una cantidad del 8,00% al 11,00% del peso total del comprimido,

iii. celulosa microcristalina en una cantidad de 17,00% a 20,00% del peso total del comprimido,

40 iv. copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo en una cantidad de 1,00% a 3,00% del peso total del comprimido,

v. laurilsulfato de sodio en una cantidad de 3,00% a 5,00% del peso total del comprimido,

45 vi. dióxido de silicio coloidal en una cantidad de 0,01 a 0,50% del peso total del comprimido,

vii. estearato de magnesio en una cantidad de 0,10% a 1,00% del peso total del comprimido, donde la fase granular del comprimido no incluye un aglomerante.

50 Cuando la presente invención se puso en práctica a través de un método de producción de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende las etapas de

i. granular deferasirox, 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, y al menos un excipiente que usa agua, donde dicho excipiente no es un aglomerante,

55 ii. secar los gránulos húmedos obtenidos de acuerdo con la etapa (i) en un horno de secado para obtener la fase granular del comprimido,

iii. mezclar 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y al menos un excipiente para dar la fase en polvo del comprimido,

60 iv. añadir la fase en polvo de la etapa (iii) a la fase granular de la etapa (ii), se observó que los polvos que forman la fase granular no ocluyen los poros del tamiz durante el tamizado.

65 Cuando la presente invención se puso en práctica a través de un método de producción de acuerdo con la reivindicación 11, que comprende las etapas de

ES 2 734 675 T3

- i. granular deferasirox, 50.0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, y al menos un excipiente utilizando agua,
- 5 ii. secar los gránulos húmedos obtenidos de acuerdo con la etapa (i) en un horno de secado para obtener la fase granular del comprimido,
- iii. mezclar 50.0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo y al menos un excipiente juntos para dar la fase en polvo,
- 10 iv. agregar la fase en polvo de la etapa (iii) a la fase granular de la etapa (ii),
- se observó que los polvos que forman la fase granular no ocluyen los poros del tamiz durante el tamizado.
- Los comprimidos obtenidos, además tenían alta solubilidad, dureza adecuada y baja friabilidad.
- 15 Un método preferido de acuerdo con la presente invención para preparar una formulación de comprimido dispersable en agua comprende las siguientes etapas, en donde
- 20 a) cantidades pesadas de deferasirox, 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y 55% en peso de la cantidad total de crospovidona se introducen en un granulador y se agitan a baja velocidad durante 10 minutos,
- b) esta mezcla se tamiza a través de un tamiz de 630 µm y se lleva a un mezclador, luego se agita durante 5 minutos,
- 25 c) agua preparada como el disolvente de granulación se agrega a la mezcla de polvo en el granulador para completar el proceso de granulación,
- d) los gránulos húmedos se tamizan a través de un tamiz y se extienden sobre una bandeja, luego se secan en un horno de secado,
- 30 e) los gránulos secos se tamizan para dar la fase granular,
- f) 45% en peso de la cantidad total de crospovidona, monohidrato de lactosa secada por aspersion, celulosa microcristalina, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo, laurilsulfato de sodio y 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal se tamiza y se agita para dar la fase en polvo,
- 35 g) la fase granular y la fase en polvo del comprimido se mezclan, luego se tamiza el estearato de magnesio y se agrega a la mezcla y se agita durante 2 minutos más,
- 40 h) utilizar la mezcla homogénea obtenida anteriormente, los comprimidos se comprimen en un intervalo de dureza de 60-140 N.

Ejemplo 1: comprimido dispersable en agua que comprende deferasirox

Ingredientes	Cantidad (%)
Fase granular	
Deferasirox	26,00-29,00
Crospovidona	18,00-21,00
Dióxido de silicio coloidal	0,01-0,50
Fase en polvo	
Crospovidona	17,00-20,00
Monohidrato de lactosa secada por aspersion	8,00-11,00
Celulosa microcristalina	17,00-20,00
Copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo	1,00-3,00
Laurilsulfato de sodio	3,00-5,00
Dióxido de silicio coloidal	0,01-0,50
Estearato de magnesio	0,1-1,00

ES 2 734 675 T3

Método de producción:

- 5 → Las cantidades pesadas de deferasirox, 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y 55% en peso de la cantidad total de crospovidona se llevan a un granulador y se agitan a baja velocidad durante 10 minutos.
- Esta mezcla se tamiza a través de un tamiz de 630 μm y se lleva a un mezclador, se agita durante 5 minutos.
- 10 → El agua que se prepara como el disolvente de granulación se agrega a la mezcla de polvo en el granulador para completar el proceso de granulación.
- Los gránulos húmedos se tamizan a través de un tamiz, se extienden sobre bandejas y se secan en un horno de secado para obtener la fase granular del comprimido.
- 15 → 45% en peso de la cantidad total de crospovidona, monohidrato de lactosa secada por aspersion, celulosa microcristalina, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo, laurilsulfato de sodio y 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal se tamizan y mezclan para dar la fase en polvo del comprimido.
- 20 → Las fases granulares y de polvo del comprimido se agitan, luego se tamiza el estearato de magnesio y se agrega a la mezcla y se agita durante 2 minutos más.
- Usando la mezcla homogénea obtenida anteriormente, los comprimidos se comprimen en un intervalo de dureza de 60-140 N.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación de comprimido dispersable en agua que consiste en una fase en polvo y una fase granular que comprende deferasirox o una de sus sales farmacéuticamente aceptables y dióxido de silicio coloidal, caracterizado porque
- i. se proporciona 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal en la fase granular y solo se usa agua como disolvente de granulación, y
- 10 ii. 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal se proporciona en la fase en polvo, siempre que la fase granular no incluya un aglomerante.
- 15 2. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además un agente tensioactivo, aglomerante, desintegrante, agente de relleno y un lubricante.
- 20 3. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 2, en donde el tensioactivo es laurilsulfato de sodio en la fase en polvo en una cantidad de 3,00% a 5,00% en peso de la cantidad total del comprimido.
- 25 4. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, en donde el aglomerante es copolímero de polivinilpirrolidona-acetato de vinilo.
5. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con la reivindicación 4, en donde la cantidad de copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo en la fase en polvo es una cantidad de 1,00% a 3,00% en peso de la cantidad total del comprimido.
- 30 6. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la dureza del comprimido está entre 60-140 N.
- 35 7. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde la fase granular del comprimido comprende deferasirox, 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y 55% en peso de la cantidad total de crospovidona.
- 40 8. La formulación de comprimido dispersable en agua de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la fase en polvo del comprimido comprende 50% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo, 45% en peso de la cantidad total de crospovidona, monohidrato de lactosa secada por aspersion, celulosa microcristalina y estearato de magnesio.
- 45 9. La formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende los siguientes ingredientes:
- a. fase granular del comprimido:
- 50 i. deferasirox en una cantidad de 26,00% a 29,00% del peso total del comprimido,
- ii. crospovidona en una cantidad de 18,00% a 21,00% del peso total del comprimido,
- iii. dióxido de silicio coloidal en una cantidad de 0,01 a 0,50% del peso total del comprimido,
- b. fase en polvo del comprimido:
- 55 i. crospovidona en una cantidad de 17,00% a 20,00% del peso total del comprimido,
- ii. monohidrato de lactosa (secado por aspersion) en una cantidad del 8,00% al 11,00% del peso total del comprimido,
- iii. celulosa microcristalina en una cantidad de 17,00% a 20,00% del peso total del comprimido,
- 60 iv. copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo en una cantidad de 1,00% a 3,00% del peso total del comprimido,
- v. laurilsulfato de sodio en una cantidad de 3,00% a 5,00% del peso total del comprimido,
- 65 vi. dióxido de silicio coloidal en una cantidad de 0,01 a 0,50% del peso total del comprimido,
- vii. estearato de magnesio en una cantidad de 0,10% a 1,00% del peso total del comprimido.

donde la fase granular del comprimido no incluye un aglomerante.

5 10. Un proceso de producción para la formulación farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende las siguientes etapas,

i. granular deferasirox, 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, y al menos un excipiente que usa agua, donde dicho excipiente no es un aglomerante,

10 ii. secar los gránulos húmedos obtenidos de acuerdo con la etapa (i) en un horno de secado para obtener la fase granular del comprimido,

15 iii. mezclar 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal y al menos un excipiente para dar la fase en polvo del comprimido,

iv. añadir la fase en polvo de la etapa (iii) a la fase granular de la etapa (ii).

11. El proceso de producción de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende las siguientes etapas,

20 i. granular deferasirox, 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, y al menos un excipiente que usa agua,

25 ii. secar los gránulos húmedos obtenidos según la etapa (i) en un horno de secado para obtener la fase granular del comprimido,

iii. mezclar 50,0% en peso de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal, laurilsulfato de sodio, copolímero de polivinilpirrolidona - acetato de vinilo y al menos un excipiente juntos para dar la fase en polvo del comprimido,

30 iv. añadir la fase en polvo de la etapa (iii) a la fase granular de la etapa (ii).