

(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 MODIFICADA
TRAS OPOSICIÓN

T5

(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 modificada tras oposición: **24.04.2024 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 modificada:
16.12.2024

(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

DESCRIPCIÓN

Formulaciones orales de deferasirox

5 Campo de la invención

10 Composiciones y tecnologías de producción de medicamentos para Exjade™ (deferasirox) con una carga de fármaco elevada con el fin de reducir potencialmente la variabilidad del vaciado gástrico, minimizar el efecto de los alimentos, prevenir la irritación gástrica y también reducir el tamaño y vía de suministro de la forma farmacéutica para mejorar la adhesión al tratamiento por parte del paciente.

Antecedentes de la invención

15 En el ejemplo 2 de la solicitud internacional WO2004/035026 se divultan las formulaciones de comprimidos dispersables de Exjade™ aprobadas y disponibles en el comercio. Exjade™ (deferasirox) es un producto comercializado de Novartis que se formula como comprimidos dispersables con potencias 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 de sangre, que los profesionales médicos y facultativos denominan hemosiderosis transfusional, en pacientes de 2 años de edad o mayores.

20 Debido a la deficiente solubilidad de Exjade™ (deferasirox), se requiere una dosis elevada para conseguir el efecto terapéutico deseado, lo que da como resultado efectos secundarios no deseados tales como la irritación gastrointestinal (GI) y toxicidad renal. La solubilidad deficiente de Exjade™ (deferasirox) también presenta dificultades técnicas a la hora de desarrollar formulaciones farmacéuticas, tal como se aprecia a partir del perfil de solubilidad resumido en la Tabla 1. Para satisfacer el requisito de dosis elevada y reducir el número de pastillas se desarrolló Exjade™ (deferasirox) como comprimidos dispersables con aproximadamente un 29,4 % de carga del fármaco. La desventaja de este tipo de formulación es que hay que dispersar los comprimidos en agua o un líquido apropiado, tal como zumo de naranja o zumo de manzana y agitar hasta que se obtiene una suspensión fina antes de la administración. Además, los comprimidos dispersables se han de tomar al menos 30 minutos antes de los alimentos.

30 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

35 Se ha notificado irritación gastrointestinal (GI) en pacientes que utilizan los comprimidos dispersables actuales. También se han notificado ulceración gastrointestinal superior y hemorragia en pacientes, incluidos niños y adolescentes. Se han observado múltiples úlceras en algunos pacientes. La hemorragia estomacal es un efecto secundario grave que ocurre en pacientes que reciben en la actualidad terapia con Exjade debido a la acidez de Exjade™ (deferasirox) y la acumulación local del contenido farmacológico. Por lo tanto, resulta deseable reformular una formulación dispersable de Exjade™ (deferasirox) para limitar el contacto directo del compuesto farmacológico con la mucosa estomacal. Resulta aún más deseable proporcionar una formulación de deferasirox con una carga elevada en la que no haya efecto de los alimentos. Por ejemplo, como una forma o forma multiparticulada de recubrimiento entérico desde la cual la forma farmacéutica experimenta un vaciado más rápido desde el estómago. Además, los datos de los grupos de placebo (contiene todos los componentes de los comprimidos dispersables de Exjade™ (excepto el API. siglas en inglés de principio activo farmacéutico) del estudio THALASSA (NTDT) sugieren que los excipientes en la formulación dispersable comercializada podrían contribuir al perfil de efectos adversos (EA) GI de Exjade™.

40 La presente invención describe composiciones formuladas y la tecnología correspondiente para la producción de comprimidos de Exjade™ (deferasirox) con el fin de prevenir la irritación gastrointestinal, en los que no hay un efecto de los alimentos y que mejoran la adhesión al tratamiento por parte del paciente.

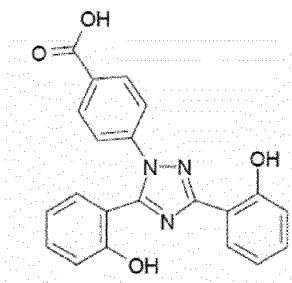
Con la complicada administración del fármaco mencionada anteriormente, también resulta deseable reformular los comprimidos actuales dispersables de Exjade™ (deferasirox) en comprimidos que se pueden deglutar (que se pueden ingerir y que se pueden administrar por vía oral) y sobres, que incrementan la carga del fármaco hasta un 100 %, y más, del sobre y comprimido dispersable actual por dosis que requieren un número menor de pastillas a la vez que mantienen un perfil farmacocinético equivalente y, en consecuencia, el resultado terapéutico en comparación con los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) dispersables comercializados.

5 Compendio de la invención

- 10 La presente invención proporciona un comprimido recubierto con película que se puede deglutar, que contiene deferasirox presente en una cantidad del 45 % al 60 % en peso basado en el peso total del comprimido, y en el que el comprimido contiene 90 mg, 180 mg o 360 mg de deferasirox, en el que el deferasirox está presente en forma de ácido libre, en el que el comprimido comprende, además,
- 15 (i) al menos un relleno en una cantidad total del 10 % al 40 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el relleno es celulosa microcristalina;
- (ii) al menos un disgregante en una cantidad total del 1 % al 10 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el disgregante es polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona);
- 20 (iii) al menos un aglutinante en una cantidad total del 1 % al 5 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP);
- (iv) al menos un tensioactivo en una cantidad total de hasta el 2 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el tensioactivo poloxámero;
- 25 (v) al menos un fluidificante en una cantidad total del 0,1 % al 1 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el fluidificante es dióxido de silicio coloidal;
- (vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos del 0,1 % al 2 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el lubricante es estearato de magnesio; y
- 30 (vii) un recubrimiento
- 35 y en el que el comprimido no contiene laurilsulfato de sodio ni lactosa.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un comprimido para tratar enfermedades que provocan un exceso de metales, tales como el hierro, en un cuerpo humano o animal o que están provocadas por un exceso de metales en un ser humano que comprende Exjade™ (deferasirox) de la fórmula I:

40



45 presente en una cantidad de un 45 % a un 60 % en peso, en función del peso total del comprimido, presentando dicho comprimido una liberación reducida en condiciones gástricas y una liberación rápida a un pH neutro o un pH cercano al neutro.

Normalmente, un producto farmacológico que muestra una disolución más rápida tendrá un nivel de exposición mucho más elevado cuando se estudie en seres humanos. Sorprendentemente, en el presente caso, los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) formulados para presentar una liberación más lenta mostraron una biodisponibilidad mucho más elevada y ausencia de efectos de los alimentos cuando se compararon con los comprimidos dispersables comercializados, que presentan una tasa de disolución más rápida pero que muestran unos niveles exposición significativamente menores. Las características de los nuevos comprimidos que se pueden deglutar (que se pueden ingerir y que se pueden administrar por vía oral) y sobres, tales como su tiempo de disgregación y disolución son extraordinariamente necesarias para alcanzar los niveles de exposición previstos.

55

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un comprimido recubierto que comprende (a) deferasirox y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de comprimidos, donde deferasirox está presente en una cantidad de un 45 % a un 60 % en peso en función del peso total del comprimido. Opcionalmente, los comprimidos tienen un recubrimiento entérico.

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

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

(i) al menos una cantidad de relleno de aproximadamente un 10 % a un 40 % en peso en función del peso total del comprimido;

15 (ii) al menos una cantidad de disgregante de aproximadamente un 1 % a un 10 % en peso en función del peso total del comprimido;

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

20 (iv) al menos una cantidad de tensioactivo de hasta un 2 % en peso en función del peso total del comprimido;

(v) al menos una cantidad de fluidificante de aproximadamente un 0,1 % a un 1 % en peso en función del peso total del comprimido;

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

(vii) un recubrimiento.,

30 y en el que el comprimido no contiene laurilsulfato de sodio ni lactosa.

Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, donde el proceso comprende

35 (i) mezclar deferasirox o una sal farmacéuticamente aceptable de este y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable;

40 (ii) realizar una granulación húmeda de la mezcla obtenida en el paso (i) en un granulador de cizallamiento elevado y después secar y tamizar para producir un granulado;

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

45 (iv) comprimir la mezcla obtenida en el paso (iii) para formar un comprimido; y

(v) recubrir el comprimido.

Otro aspecto más de la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un comprimido de deferasirox recubierto, que comprende los pasos de:

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

55 (ii) realizar una granulación húmeda de la mezcla obtenida en el paso (i) en un granulador de cizallamiento elevado;

(iii) extruir y esferonizar los granulados húmedos obtenidos en el paso (ii);

(iv) secar los pellets extruidos y esferonizados; y

60 (v) recubrir los pellets.

Descripción breve de los dibujos

La Figura 1 representa un diagrama de flujo que muestra el proceso de producción de comprimidos de deferasirox recubiertos preparados mediante granulación húmeda.

5 La Figura 2 resume el perfil de disolución de deferasirox a partir de comprimidos preparados mediante granulación húmeda.

La Figura 3 resume el perfil de disolución de deferasirox a partir de comprimidos recubiertos entéricos preparados mediante granulación húmeda.

10 La Figura 4 resume los perfiles farmacocinéticos reales de los comprimidos de deferasirox comerciales, así como los preparados mediante la técnica de granulación húmeda.

La Figura 5 resume el perfil de disolución de la cápsula de deferasirox que consiste en pellets preparados por extrusión-esferonización.

15 La Figura 6 resume el perfil de disolución de las cápsulas de deferasirox que consisten en pellets con recubrimiento entérico preparados por extrusión-esferonización.

La Figura 7 resume los perfiles de concentración media de deferasirox frente al tiempo para las formulaciones de la invención.

20 La Figura 8 resume variabilidades entre sujetos en los parámetros farmacocinéticos ABC_{final} , ABC_{inf} y C_{max} para las formulaciones de la invención.

25 La Figura 9 resume una comparación de la C_{max} de deferasirox en la formulación de la invención frente a la formulación comercializada en voluntarios sanos.

La Figura 10 resume los valores C_{2h} de deferasirox del estado estacionario frente a la C_{max} de la formulación de la invención frente a la formulación comercializada.

30 La Figura 11 resume un diagrama de dispersión de C_{2h} de deferasirox de la formulación de la invención en el Día 1 frente al cambio porcentual respecto a la situación inicial de la creatinina sérica en la Semana 4.

Descripción detallada de la invención

35 La formulación comercial actual de Exjade™ (deferasirox) es un comprimido dispersable. La formulación actual se dosifica en un estado de ayuno debido a un problema de irritación GI. Los nuevos comprimidos de deferasirox previstos para que se puedan deglutar (que se puedan ingerir y que se puedan administrar por vía oral) tienen un mejor perfil de EA respecto a la irritación GI debido a un perfil de liberación más lento y a la eliminación del laurilsulfato de sodio y lactosa de la formulación dispersable. La formulación de la invención permite la adhesión al tratamiento por parte del paciente, ausencia de efectos de los alimentos y reducción de la irritación GI en comparación con el producto Exjade™ (deferasirox) comercializado actual.

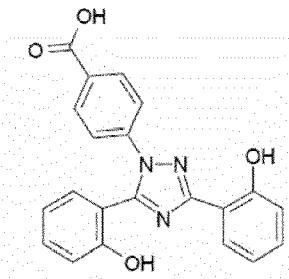
45 La presente invención proporciona una formulación de Exjade™ (deferasirox) que tiene una combinación única de excipientes y un tensioactivo (un poloxámero) que son compatibles con deferasirox en un entorno de pH fisiológico. La formulación de la invención también posee ciertas características *in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

50 El proceso de la invención permite la carga elevada de deferasirox y contribuye a ella. La granulación húmeda del deferasirox activo se puede realizar con una carga de fármaco elevada (40-80 % en peso) y comprimir en comprimidos para un recubrimiento entérico con el fin de conseguir una carga final de deferasirox de aproximadamente un 45-60 % en peso, preferentemente un 56 % en peso.

55 La dosis de deferasirox es una dosificación unitaria de 90 mg, 180 mg o 360 mg para comprimidos recubiertos con película. También se desvela que una dosis adecuada de deferasirox es de 100 a 400 mg, especialmente una dosificación unitaria de 100 mg, 200 mg, 400 mg para una formulación en gránulos con la que se rellenan tubos plásticos flexibles. La dosis de deferasirox administrada a un paciente depende de diversos factores tales como el peso del paciente, la gravedad de los síntomas y la naturaleza de cualesquiera otros fármacos que se estén administrando. El producto actual de deferasirox se presenta en el mercado con tres potencias de dosificación, 125 mg, 250 mg y 500 mg. La presente invención proporciona realizaciones ejemplares para producir comprimidos de deferasirox que se puedan deglutar (que se puedan ingerir y que se puedan administrar por vía oral) con diferentes perfiles de disolución que corresponden al producto comercializado Exjade™ (deferasirox). A partir de un estudio clínico con seres humanos, la formulación de deferasirox de la invención demostró una biodisponibilidad mayor, en comparación con la formulación comercializada previamente de Exjade™ (deferasirox). Por lo tanto, la dosis terapéutica se ajustó en consecuencia para conseguir un perfil farmacocinético comparable y un efecto terapéutico similar. En resumen, se desarrolló la formulación de la invención con una carga mayor de deferasirox

y una biodisponibilidad superior. La reducción de la dosis mejorará en última instancia la adhesión al tratamiento por parte del paciente.

- 5 En una realización ejemplar, están presentes uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables en los comprimidos dispersables de deferasirox, incluidos, sin carácter limitante los excipientes utilizados convencionalmente: al menos un relleno, por ejemplo, lactosa, etilcelulosa, celulosa microcristalina; al menos un disgregante, por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada, por ejemplo, Crospovidone®; al menos un aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetylcelulosa; al menos un tensioactivo, por ejemplo, laurilsulfato de sodio, poloxámero; al menos un fluidificante, por ejemplo, dióxido de silicio coloidal; y al menos un lubricante, por ejemplo, esteearato de magnesio.
- 10 Los gránulos y los comprimidos recubiertos con película de deferasirox de la invención, incluyen los siguientes excipientes farmacopeicos: celulosa microcristalina, povidona, crospovidona, poloxámero 188, dióxido de silicio coloidal y esteearato de magnesio. Se utiliza material de recubrimiento de tipo Opadry (hipromelosa, dióxido de titanio, polietilenglicol, Macrogol, talco y azul FD&C n.º 2/laca de carmín de índigo-aluminio (C.I. 7305, E132)) para los comprimidos recubiertos con película. Entre los excipientes anteriores, únicamente el poloxámero 188 y el material de recubrimiento representan los excipientes nuevos para Exjade; la lactosa y el laurilsulfato de sodio ya no deberían estar presentes.
- 15 20 Se hace referencia a la extensa bibliografía sobre la materia para estos y otros excipientes farmacéuticamente aceptables y los procedimientos mencionados en la presente, remítase en particular a 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 y angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4.ª Edición, Editor Cantor, Aulendorf y ediciones anteriores.
- 25 30 Los rellenos adecuados de acuerdo con la invención son celulosa microcristalina, que incluye, sin carácter limitante, Avicel™ PH 102, PH 101.
- 35 Los disgregantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no se restringen a: almidón de maíz, CMC-Ca, CMC-Na, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona (PVP) reticulada, por ejemplo, tal como se conoce y se comercializa con los nombres comerciales Crospovidone®, Polyplasdone®, que se pueden adquirir en la empresa ISP o Kollidon® XL, ácido algínico, alginato de sodio y goma guar. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se utiliza PVP reticulada, por ejemplo, Crospovidone®.
- 40 45 Los aglutinantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no se restringen a: almidones, por ejemplo, almidón de patata, trigo o maíz, celulosa microcristalina, por ejemplo, productos tales como Avicel®, Filtrak®, Heweten® o Pharmacel®, hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, por ejemplo, hidroxipropilmetylcelulosa-Tipo 2910 USP, hipromelosa, y polivinilpirrolidona, por ejemplo, Povidone® K30 de BASF. En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se utiliza polivinilpirrolidona, de la manera más preferente PVP K 30™.
- 50 Los tensioactivos desvelados en el presente documento incluyen, pero no se restringen a: laurilsulfato de sodio, betaina, 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.
- 55 60 Los fluidificantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no se restringen 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 utiliza dióxido de silicio coloidal.
- 65 Los lubricantes desvelados en el presente documento incluyen, pero no se restringen a: esteearato de Mg, Al o Ca, PEG 4000 - 8000, talco, benzoato de sodio, monoácido graso de glicerilo, por ejemplo, que tiene un peso molecular de 200 a 800 Dalton, por ejemplo, monoestearato de glicerilo (por ejemplo, Danisco, Reino Unido), dibehenato de glicerilo (por ejemplo, CompritolAT0888™, Gattefosse Francia), éster palmito-esteárico de glicerilo (por ejemplo, Precirol™, Gattefosse Francia), polioxietilenglicol (PEG, BASF), aceite de semillas de algodón hidrogenado (Lubitrap™, Edward Mendell Co Inc), aceite de semillas de ricino (Cutina™ HR, Henkel). En los comprimidos recubiertos con película de la invención, se utiliza esteearato de magnesio.
- 70 En consecuencia, en una realización ejemplar, la presente divulgación proporciona un comprimido para tratar enfermedades que provocan un exceso de metales, tales como el hierro, en un cuerpo humano o animal o que están provocadas por un exceso de metales en un ser humano que comprende Exjade™ (deferasirox) de la fórmula I:



presente en una cantidad de un 45 % a un 60 % en peso, en función del peso total del comprimido, donde dicho comprimido presenta una liberación reducida en condiciones gástricas y una liberación rápida a un pH neutro o un pH cercano al neutro.

Normalmente, un producto farmacológico que muestra una disolución más rápida tendrá un nivel de exposición mucho más elevado cuando se estudie en seres humanos. Sorprendentemente, en el presente caso, los comprimidos de Exjade™ (deferasirox) formulados para presentar una liberación más lenta mostraron una biodisponibilidad mucho más elevada cuando se compararon con los comprimidos dispersables comercializados, que presentan una tasa de disolución más rápida pero que muestran unos niveles exposición significativamente menores. Las características de los nuevos comprimidos que se pueden deglutar (que se pueden ingerir y que se pueden administrar por vía oral), tales como su tiempo de disgregación y disolución son extraordinariamente necesarias para alcanzar los niveles de exposición previstos.

En una realización independiente, la presente invención proporciona un comprimido recubierto que comprende (a) deferasirox y (b) al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adecuado para la preparación de comprimidos, donde deferasirox está presente en una cantidad de un 45 % a un 60 % en peso en función del peso total del comprimido, donde opcionalmente los comprimidos tienen un recubrimiento entérico.

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

(i) al menos una cantidad de relleno de aproximadamente un 10 % a un 40 % en peso en función del peso total del comprimido;

(ii) al menos una cantidad de disgregante de aproximadamente un 1 % a un 10 % en peso en función del peso total del comprimido;

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

(iv) al menos una cantidad de tensioactivo de hasta un 2 % en peso en función del peso total del comprimido;

(v) al menos una cantidad de fluidificante de aproximadamente un 0,1 % a un 1 % en peso en función del peso total del comprimido;

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

(vii) un recubrimiento, donde el recubrimiento comprende un polímero funcional o no funcional

y en el que el comprimido no contiene laurilsulfato de sodio ni lactosa.

45 A. Producción de comprimidos mediante un proceso de granulación húmeda

De acuerdo con una realización de la presente divulgación se proporciona un proceso para la preparación de un comprimido de deferasirox recubierto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones adjuntas, donde el proceso comprende

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

(ii) realizar una granulación húmeda de la mezcla obtenida en el paso (i) en un granulador de cizallamiento elevado y después secar y tamizar para producir un granulado;

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

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

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

15 En la Figura 1 se resume un diagrama de flujo que muestra el proceso de producción de comprimidos de deferasirox recubiertos preparados mediante granulación húmeda.

20 De acuerdo con el proceso de la invención, el paso de granulación húmeda se realiza utilizando un 40-80 % en peso de deferasirox, un fármaco poco soluble con PVP K-30™ como un agente aglutinante, Avicel™ PH 101 como un relleno, crospovidona como un agente disgregante y Poloxámero como un agente solubilizante. Se utilizó agua como medio de granulación. Los gránulos se mezclaron con excipientes externos, por ejemplo, Avicel™ PH102, crospovidona, Aerosil™ como fluidificante y estearato de magnesio como un agente antiadherente. Los gránulos finales se comprimieron para obtener comprimidos y se aplicó un recubrimiento entérico utilizando Acryl-EZE™ 93F, un polímero basado en Eudragit™. Los comprimidos han mostrado una dureza, friabilidad y tiempo de disgregación óptimos. El perfil de disolución del comprimido de deferasirox recubierto es bioequivalente a los comprimidos comercializados de Exjade (deferasirox), tal como se muestra en la Figura 2.

25 Además, en una realización relacionada, la presente invención proporciona una formulación con un recubrimiento entérico completo. El recubrimiento entérico que comprende Opydry® 03K19229 y Acryl-EZE™ se aplicó a un núcleo de un comprimido de deferasirox en un nivel de un 5-15 % en ganancia de peso. La adición de un subrecubrimiento, tal como Opydry™ 03K19229, potenció la eficacia del recubrimiento entérico. Se consigue una protección entérica completa después de más de un 5 % en ganancia de peso. No se observó ningún efecto importante en la liberación del fármaco deferasirox para los comprimidos de deferasirox con un recubrimiento entérico después de dos horas de tratamiento ácido. Excepto por 10 minutos de retraso inicialmente, los perfiles de liberación del fármaco deferasirox son comparables al producto comercializado Exjade™ (deferasirox), tal como se muestra en la Figura 3.

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

35 En otra realización, el medicamento deferasirox se envasa para su uso por el paciente o cuidador. Por ejemplo, el medicamento se puede envasar en un envase de papel metalizado o de otro tipo adecuado y es adecuado para su mezcla con un producto alimentario (por ejemplo, compota de manzana y otros vehículos alimentarios) o en una bebida para su consumo por parte del paciente.

B. Producción de multiparticulados utilizando extrusión-esferonización

40 En una realización ejemplar independiente, la presente divulgación proporciona un proceso para preparar un comprimido de deferasirox recubierto, que comprende los pasos de:

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

50 (ii) realizar una granulación húmeda de la mezcla obtenida en el paso (i) en un granulador de cizallamiento elevado;

55 (iii) extruir y esferonizar los granulados húmedos obtenidos en el paso (ii);

(iv) secar los pellets extruidos y esferonizados; y

(v) recubrir los pellets.

60 En consecuencia, la producción de multiparticulados de deferasirox utilizando una técnica de proceso fluidificado u otras técnicas de peletización incluye, sin carácter limitante, las siguientes consideraciones:

a) Prehumectación: Se distribuye agua de manera homogénea en la combinación seca de un fármaco y Avicel™ PH105 en un granulador de cizallamiento elevado.

b) Peletización: La combinación prehumedecida se peletizó haciendo actuar fuerzas mecánicas y gravitacionales sobre la combinación a la vez que esta se procesó. Se aplicó humedad (agua) de manera constante. Una vez que los pellets alcanzaron el intervalo de tamaño de partícula deseado, se incorporó un pequeño porcentaje de la combinación seca (o excipiente solo) a los pellets para detener el crecimiento y pulir la superficie del pellet.

5 c) Secado: El secado de los pellets se realizó en un procesador de lecho fluido. Los pellets se secaron hasta alcanzar un contenido de humedad inferior a un 3 % en peso.

10 Los siguientes ejemplos ilustran aspectos de la invención y no constituyen una limitación de la presente invención. A continuación, se exponen formulaciones para preparar comprimidos. En un aspecto, los comprimidos se formulan utilizando recubrimientos entéricos.

Ejemplo de referencia 1: Comprimidos de deferasirox obtenidos por granulación húmeda con un recubrimiento entérico que comprenden un tensioactivo, laurilsulfato de sodio (SLS)

Granulación	
Ingrediente de fase interna	% en peso (intervalo)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4 % (5-25)
PVP K-30™	2,25 % (1-5)
Crospovidona	2 % (1-5)
SLS	0,375 % (0-1)
Ingrediente de fase externa	
Subrecubrimiento	% en peso (intervalo)
Opadry™ 03K19229	1 % (0-2)
Recubrimiento entérico	
Eudragit™ (Acryl EZE 93F)	7 % (5-20)

Ejemplo 2: Comprimidos de deferasirox obtenidos por granulación húmeda con un recubrimiento entérico que comprenden un poloxámero (Pluronic™ grado F68)

Granulación	
Ingrediente de fase interna	% en peso (intervalo)
Deferasirox	55,97 %
Avicel™ PH 101 / 105	14,4 % (5-25)
HPMc™ 3 cps	2,25 % (1-5)
Crospovidona	2 % (1-5)
Pluronic™	0,375 % (0-1)
Ingrediente de fase externa	
Subrecubrimiento	% en peso (intervalo)
Gránulos secos	75 %
Avicel™ PH 102	18,5 % (5-25)
Crospovidona	5 % (2-10)
Aerosil™	Intervalo de un 0,5 % (0,1-1)

Estearato de magnesio	1 % (0,1-2)
Subrecubrimiento	
Opadry™ 03K19229	1 % (0-2)
Recubrimiento entérico	
Eudragit™ (Acryl EZE™ 93F)	7 % (5-20)

Ejemplo de referencia 3: Composición de pellets de deferasirox producidos por granulación mediante extrusión-esteronización

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

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

Ejemplo 4: Composición de pellets de deferasirox producidos mediante una técnica fluidificada

Ingrediente de granulación	% en peso
ICL670™	70-80 %
Avicel™ PH 105	20-30 %

- 10 Las composiciones de la presente invención y los procesos de producción proporcionan comprimidos de Exjade (deferasirox) recubiertos y de esta manera minimizan la irritación GI local. Cuando se comparan con los comprimidos de Exjade (deferasirox) dispersables que tienen una carga de fármaco de un 29,4 %. Los métodos de la presente invención y las correspondientes formulaciones de deferasirox mejoradas de la invención incrementan la carga de fármaco para producir comprimidos de deferasirox que se pueden deglutar (que se pueden ingerir) que mejoran la adhesión al tratamiento por parte del paciente.
- 15

Ejemplo 5: Comprimidos de deferasirox recubiertos preparados mediante granulación húmeda utilizando un recubrimiento no funcional

Comprimidos de deferasirox: dosis de la invención

Variante A				
Componente	% (p/p) (intervalo)	mg/648 mg comp	mg/324 mg comp	mg/162 mg comp
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 desveladas de gránulos pediátricos de deferasirox

Variante A				
Componente	% (p/p)	mg/720 mg comp	mg/360 mg comp	mg/180 mg comp
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 utilizadas en el estudio farmacocinético (PK) clínico

Materiales	Ctd de la variante A (%)	Ctd de la variante B (%)	Ctd de la 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
Poloxamer™ 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 100-55	-	-	2,17
Hipromelosa 5 cps	-	-	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

Utilaje	19x7,5 Ovaloide	19x7,5 Ovaloide	19x7,5 Ovaloide
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 (TD, min) con discos	3,42	5,45	6,45

ES 2 663 135 T5

Grosor medio (mm)	6,96	6,86	6,92
-------------------	------	------	------

Tamaño del gránulo para la formulación de la variante A de deferasirox correspondiente a un lote representativo para una fase piloto

Peso de los gránulos en los tamices (g) Tamaño del tamiz (mm)

Lote de deferasirox clínico	Tiempo de adición agua (% min)	L _{OD} (%)	Densidad aparente del agua (g/ml)	Densidad aparente contenido del sistema (g/ml)	Densidad aparente después de agitar el contenido	Total (g o %)
5 kg	26	7	0,49	0,65	0	7,4 0,00% 7,39%
Lote del DdE (diseño del experimento) de la fase piloto	26	7	0,47	0,66	0	7,1 17,08% 10,89%

Los datos de los pacientes del estudio clínico se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Resultados PK de comprimidos de deferasirox preparados mediante granulación húmeda con un recubrimiento no funcional

5

	Cmáx			ABC		
	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

El perfil de disolución para las variantes 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 (500 mg)

10

Tratamiento	Relación geom.	IC 90 %	
		Inférieur	Supérieur
A. Comprimido de 500 mg con un 0,1 % de Pluronic™	1,38	1,18	1,62
B. Comprimido de 500 mg con un 1,0 % de Pluronic™	1,43	1,22	1,67
C. Comprimido de 500 mg con un 1,0 % de Pluronic™ + recubrimiento entérico de liberación modificada	1,15	0,99	1,35

- Los datos de C_{\max} fueron comparables a los de ABC.
- La T_{\max} mediana (3-4 h) pareció ser similar en todas las formulaciones.
- PK de deferasirox fue ligeramente menos variable con las variantes A y B (CV 23-38 %), y ligeramente más variable con la variante C (CV 54-61 %) en comparación con la formulación comercializada convencional (CV 31-49 %).
- Los datos PK con la formulación actual en este estudio fueron coherentes con los datos de estudios previos.

Ejemplo 6 Estudios de la formulación de carga elevada de deferasirox sin efectos de los alimentos.

Se han iniciado seis estudios clínicos con los correspondientes estudios farmacológicos en voluntarios adultos sanos. Se han completado cuatro estudios y dos estudios están en curso. En el estudio farmacológico clínico inicial para la selección de variantes (estudio 1), la variante del comprimido seleccionada para desarrollo mostró suprabiodisponibilidad: tanto el ABC como la $C_{\text{máx}}$ para la formulación de deferasirox de la invención fueron aproximadamente un 40 % superiores en comparación con el comprimido dispersable (CD) actual con una dosis única de 1500 mg. Por lo tanto, los estudios farmacológicos clínicos posteriores utilizaron formulaciones con ajuste de la potencia (400 mg de gránulos con 360 mg de FCT para igualar los 500 mg de CD), en consonancia con EMA/618604/2008 Rev. 7, que afirma que «si se observa suprabiodisponibilidad, se debe considerar el desarrollo de una potencia de la dosis menor».

Tanto el estudio 2 (estudio fundamental con FCT) como el estudio 3 (estudio piloto con gránulos) demostraron una exposición totalmente equivalente con una relación de ABC_{final} de un 100 %. Sin embargo, la $C_{\text{máx}}$ no cumplió el criterio de bioequivalencia estándar (tal como se resume en la Tabla 4): los valores fueron superiores para ambas formulaciones con ajuste de la potencia.

El estudio 4 del efecto los alimentos (gránulos) mostró una equivalencia global de la administración con un alimento blando (compota de manzana o yogur) o con una comida baja en grasa cuando se comparó con la ingesta en ayunas con agua. La exposición después de la administración con una comida rica en grasas estuvo cerca de los límites de equivalencia de un 80 % a un 125 % para el ABC_{final} .

Tabla 4. Resumen de las comparaciones farmacocinéticas para la formulación de deferasirox de la invención

Estudio N. ^º	N	Dosis de deferasirox [mg] (forma)	alimento	Relación de ABC_{final} (IC 90 %)	Relación de $C_{\text{máx}}$ (IC 90 %)
Estudios completados					
1	20	1500(F) / 1500(CD)	en ayunas/en ayunas	1,38 (1,179-1,620)	1,39 (1,164-1,661)
2	32	1080(F) / 1500(CD)	en ayunas/en ayunas	1,00 (0,932-1,078)	1,30 (1,203-1,400)
3	20	1200(G) / 1500(CD)	en ayunas/en ayunas	1,00 (0,915-1,099)	1,18 (1,050- 1,323)
4	24	1200(G) / 1200(G)	compota de manzana/agua	0,996 (0,934-1,063)	0,972 (0,891-1,061)
		1200(G) / 1200(G)	yogur/agua	0,986 (0,924-1,052)	0,988 (0,905-1,077)
	24	1200(G) / 1200(G)	desayuno/agua	0,917 (0,845-0,995)	0,887 (0,789 -0,997)
		1200(G) / 1200(G)	desayuno rico en grasas/agua	1,194 (1,099- 1,298)	0,949 (0,843-1,069)
Estudios en curso (se esperan los resultados en diciembre de 2013)					
5		1080(P) / 1080(P)	alimentado/en ayunas	TBD	TBD
6		1200(G) / 1500(CD)	en ayunas/en ayunas	TBD	TBD

CD: comprimidos dispersables (formulación actual); P: comprimidos recubiertos con película; G: gránulos; N = número de sujetos. En el estudio 3 también se estudió la linealidad de la dosis (con 400 mg/800 mg/1200 mg) para los gránulos.

Los valores fuera de los límites de equivalencia [0,8-1,25] se resaltan en **negrita**

Los dos estudios farmacológicos clínicos restantes (que se van a llevar a cabo en 2H2013) tienen como objetivo confirmar los resultados de biodisponibilidad comparativos para los gránulos, y estudiar el efecto de los alimentos para FCT.

Las nuevas formulaciones de Exjade representan una mejora significativa en la atención al paciente y favorecen la adhesión al tratamiento con la terapia de quelación debido a la mejora de las propiedades farmacéuticas y debido a los cambios en la composición. Se espera que estas mejoras proporcionen un beneficio riesgo positivo debido a la importancia de la adhesión al tratamiento/seguimiento de la terapia de quelación por parte de los pacientes con sobrecarga crónica de hierro con una edad de 2 años y mayores:

- una variabilidad en la exposición entre sujetos menor (media geométrica del %CV en el estudio F2102 para FCT y CD: ABC_{final} 39,2 % vs 49,7 %, $C_{\text{máx}}$ 27,5 % vs 33,4 %, respectivamente) y la ausencia de un efecto de los alimentos sustancial (estudio 4) sugieren que las nuevas formulaciones consiguen una relación dosis-exposición más predecible en la práctica clínica.

- la ausencia de un efecto de los alimentos sustancial (estudio 4) que obvia el requisito de tomar el fármaco con el estómago vacío al menos 30 minutos antes de los alimentos y, por lo tanto, permite a los pacientes más comodidad y flexibilidad en la programación y administración de su dosis diaria.

- 5 • una alternativa más agradable a la dispersión aprobada en la actualidad, especialmente para pacientes ancianos y pediátricos (un aspecto que se investigó en una de las medidas del Exjade EU PIP aprobado en la actualidad).
- 10 • el comprimido de Exjade aprobado en la actualidad se formula con laurilsulfato de sodio, que puede estar asociado con la irritación del tubo gastrointestinal. En la actualidad, Exjade contiene lactosa y, por lo tanto, no se recomienda a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, la deficiencia de lactasa de Lapp, malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa grave. Novartis cree que la exclusión de la lactosa y laurilsulfato de sodio de las nuevas formulaciones mejorará la tolerabilidad gastrointestinal del producto. Esto está corroborado por el estudio de un año 2209 finalizado recientemente donde los pacientes NTDT en el grupo de placebo, que contuvieron los mismos excipientes que la formulación de Exjade comercializada en la actualidad, notificaron tasas de eventos adversos GI que fueron comparables al grupo de tratamiento activo (42,9 % para el placebo vs. 36,4 % para 10 mg/kg de Exjade).

20 Aunque el IC de un 90 % para la $C_{\text{máx}}$ tanto para FCT (en el estudio fundamental 2) como para los gránulos (en el estudio piloto) no estuvo completamente contenido dentro de los límites de equivalencia de un 80 % a un 125 %, las diferencias observadas en la $C_{\text{máx}}$ no son significativas desde un punto de vista clínico para las nuevas formulaciones de este fármaco innovador basándose en las siguientes razones:

- la exposición al fármaco total (ABC) es el parámetro clave para predecir la seguridad y eficacia de deferasirox; normalmente, se acepta que la eficacia de quelación para los quelantes de hierro está relacionada con el ABC. En un estudio PK de 24 horas tras una única dosis de deferasirox oral de 35 mg/kg que fue publicado por Chironomas *et al.* (2009), los pacientes con una respuesta inadecuada a deferasirox tuvieron una exposición sistémica al fármaco considerablemente menor en comparación con los pacientes de control ($P < 0,00001$). No hubo diferencias en las $C_{\text{máx}}$, volumen de distribución/biodisponibilidad (Vd/F) y semivida de eliminación ($t(1/2)$) entre los grupos.
- no se observó ningún efecto en el intervalo QT (una toxicidad relacionada con $C_{\text{máx}}$ típica) en el exhaustivo estudio QT (enviado con la solicitud original en 2005); en ese estudio, se administraron dosis de hasta 40 mg/kg a voluntarios sanos (en los que la exposición es más elevada que en los pacientes con sobrecarga de hierro) con el fin de conseguir niveles de $C_{\text{máx}}$ elevados
- el intervalo de valores de $C_{\text{máx}}$ observados en los estudios previos con voluntarios sanos con más de 200 sujetos es coherente con el intervalo de valores de $C_{\text{máx}}$ observados para las nuevas formulaciones (véase más adelante)
- para la formulación actual se dispone de una gran cantidad de datos sobre la seguridad, eficacia y exposición (véase más adelante para consultar los detalles)
- en estudios con pacientes enviados anteriormente, únicamente se notificaron observaciones relacionadas con la seguridad poco importantes tales como náuseas y cefaleas con $T_{\text{máx}}$ (véase más adelante para consultar los detalles)
- un análisis estadístico para correlacionar parámetros farmacocinéticos (C_{min} como un indicador del ABC, C_{2h} como un indicador de la $C_{\text{máx}}$) con efectos renales en el estudio con pacientes grande de un año A2409 indica que los cambios en la creatinina se correlacionan de manera más firme con el ABC que con la $C_{\text{máx}}$ (véase más adelante para consultar los detalles)
- se ajusta la dosis de Exjade™ (deferasirox) en función de la eficacia y tolerabilidad: la dosis de partida recomendada es de 20 mg/kg/día, con un aumento de la dosis recomendado en pasos de 5-10 mg/kg cada 3-6 meses. Por lo tanto, los pacientes únicamente estarían expuestos a la dosis más elevada aprobada (40 mg/kg/día para la formulación actual) después de un periodo prolongado de aumento de la dosis con una tolerabilidad confirmada
- la ausencia de un efecto significativo de los alimentos da como resultado un riesgo más bajo de un incremento de la exposición cuando el fármaco se ingiere con una comida. Con la formulación de CD aprobada en la actualidad, la ingesta de 20 mg/kg con una comida rica en grasas (estudio previo para la formulación comercializada) dio como resultado una $C_{\text{máx}}$ promedio de 138 μM en voluntarios sanos, mientras que la dispersión en agua (estudio 2120) dio como resultado una $C_{\text{máx}}$ más baja de 71 μM en voluntarios sanos. En el estudio con pacientes A0105F, la exposición casi se duplicó (en un grado variable) cuando Exjade se suministró después de un desayuno rico en grasas. No se observó un efecto de este tipo con la nueva formulación en gránulos (Tabla 4).

La Figura 7 resume los perfiles de concentración media ($\mu\text{mol/L}$)-tiempo de los resultados farmacocinéticos clave para los estudios 1 (comparación de comprimidos en los que no se ajusta la potencia), 2 (estudio fundamental FCT con ajuste de la potencia), 3 (estudio piloto con gránulos con ajuste de la potencia) y 4 (estudio con gránulos del efecto de los alimentos).

- 5 Los valores de C_{\max} individuales del Estudio 2 y del Estudio 3 están dentro del intervalo de valores de C_{\max} históricos observados con la formulación de CD comercializada en la actualidad: la Figura 5 incluye datos de C_{\max} de (1) estudios CP previos en sujetos sanos a los que se les suministran 20 mg/kg de CD de deferasirox, (2) tratamiento FCT en el Estudio 2 y (3) tratamiento con gránulos en el Estudio 3.
- 10 10 Se han generado y analizado datos clínicos a partir de un ensayo de un año, sin enmascaramiento, con único grupo y multicéntrico que evalúa la eficacia y seguridad de la formulación de deferasirox oral (20 mg/kg/día) en 1744 pacientes con sobrecarga de hierro dependiente de transfusiones; talasemia, MDS, SCD y anemias raras (Estudio 7). El Estudio 7 utilizó un muestreo PK disperso: además de los datos de eficacia y seguridad, se recogieron datos PK de deferasirox en un subgrupo grande de pacientes (~600) antes de la dosis (C_{\min} , un indicador del ABC) y 2 horas después de la dosis (C_{2h} ; un indicador de la C_{\max}) en el día 1, semana 12 y semana 28. Tal como se muestra en la Figura 9, los valores de C_{\max} para las nuevas formulaciones de deferasirox con una carga elevada en el estado estacionario (predicho por una estrategia de superposición no paramétrica) en los estudios 2 y 3 están dentro del intervalo de valores C_{2h} observados de deferasirox en el estado estacionario con la formulación actual de CD. Cabe destacar que la exposición a deferasirox en sujetos sanos es generalmente mayor que en pacientes con sobrecarga de hierro; además, el punto temporal de muestreo en el Estudio 7 (C_{2h}) subestima la C_{\max} (ya que el T_{\max} de deferasirox normalmente ocurre entre 2 y 4 horas después de la dosis). Ya que los datos de seguridad clínica fueron evaluados dentro de este intervalo de C_{\max} , es poco probable que la C_{\max} observada con las nuevas formulaciones pueda conllevar problemas de seguridad adicionales.
- 15 20 25 Los valores de C_{\max} de deferasirox en voluntarios sanos son por lo general mayores que en los pacientes. Por lo tanto, se revisaron dos estudios con voluntarios sanos en el paquete de registro inicial en 2005 para detectar posibles eventos adversos relacionados con la C_{\max} . En el exhaustivo estudio con voluntarios sanos QT (que no observó ningún efecto de Exjade en el intervalo QT), 44 voluntarios recibieron Exjade™ (40 mg/kg de deferasirox inmediatamente después de consumir un desayuno rico en grasas para maximizar la C_{\max}). El promedio de la C_{\max} fue de 256 μM (intervalo de 134-472 μM). Las observaciones relativas a la seguridad en estos sujetos se limitaron a síntomas GI (diarrea/heces sueltas, flatulencia y náusea) en un 18 % los pacientes, y cefaleas y mareos en un paciente para cada caso (2 %). En un estudio (un estudio cruzado aleatorio en 28 voluntarios sanos para evaluar la bioequivalencia de una única dosis de 20 mg/kg de Exjade™ dispersado en zumo de fruta o agua), tres sujetos VS (siglas de voluntarios sanos) notificaron heces sueltas de 2,5 a 5 horas después de la ingesta de Exjade, cada uno en dos ocasiones separadas, que duraron 5-30 minutos.
- 30 35 Además, se realizó un nuevo análisis de la creatinina y cambios en el aclaramiento de creatinina para estudiar si los cambios renales asociados con deferasirox son una función de la exposición máxima (C_{\max}) o de la exposición global (ABC). El análisis utilizó datos del estudio multicéntrico grande 7, en el cual se registraron la C_{\min} (un indicador del ABC) y C_{2h} de deferasirox (un indicador de la C_{\max}) en múltiples puntos temporales. Aunque ambos parámetros PK se correlacionan con la dosis, los análisis resumidos a continuación indican que los cambios funcionales están asociados de manera más estrecha con el ABC que con la C_{\max} .
- 40 Basándose en los datos del estudio 7, se estudió la relación entre los parámetros PK en el estado estacionario (C_{\min} y C_{2h}) y la creatinina sérica utilizando un modelo mixto lineal de los valores de creatinina con transformación log (1990 observaciones en la semana 12 y 28) con el paciente incluido en el modelo como un efecto aleatorio. Despues de la transformación log, se incluyeron los niveles iniciales de creatinina, C_{2h} y C_{\min} como elementos predictivos en el modelo. Tal como se muestra en la Tabla 5, se observó una pendiente mucho mayor (estimación) para $\log(C_{\min})$ que para $\log(C_{2h})$, lo que indica una correlación mayor con la C_{\min} (un indicador del ABC) que con C_{2h} (un indicador de la C_{\max}). Para un incremento de un 30 % en la C_{\max} (tal como se observó para FCT), la relación de la creatinina sérica sería de 1,0087 (=1,3^{0,03287}) con un límite superior del IC de un 95 % de 1,0127 (manteniéndose todos los otros factores constantes). El potencial de la multicolinealidad para $\log(C_{2h})$ y $\log(C_{\min})$ se evaluó en el modelo estadístico descrito anteriormente y no mostró ningún problema de multicolinealidad (Factor de inflación de la varianza (FIV) = 1,56 e índice de la condición <30).
- 45 50 55 Tabla 5. Modelo del efecto mixto lineal del cambio porcentual en la creatinina sérica para las formulaciones de deferasirox

Parámetro	Estimación	Error estándar	Valor T	Pr > t	Inferior	Superior
Log(creatinina inicial)	0,9593	0,01226	78,22	<0,0001	0,9391	0,9795
Log(C_{2h})	0,03287	0,007786	4,22	<0,0001	0,02005	0,04569
Log(C_{\min})	0,06504	0,004803	13,54	<0,0001	0,05713	0,07295

Los valores de C_{2h} en el Día 1 no predijeron la extensión de los cambios de la creatinina en la semana 4 ($N = 682$): la pendiente de la regresión lineal entre la C_{2h} del Día 1 y el cambio porcentual en la creatinina sérica en la semana 4 fue de 0,03 (-0,01, 0,08), con un valor p de 0,22 y R-cuadrado <0,01, tal como se resume en la Figura 11.

- 5 No hubo una diferencia estadística en la tasa de los incrementos de la creatinina sérica (ya fuera >33 % respecto a la situación inicial o >33 % respecto a la situación inicial y >ULN) entre pacientes cuyo valor de C_{2h} estuvo por debajo de la mediana (56,5 $\mu\text{mol/L}$ en este análisis) y aquellos cuyo valor de C_{2h} fue el de la mediana o estuvo por encima de este, basándose en la prueba Chi-cuadrado en una población expuesta a una dosis de aproximadamente 20 mg/kg ($N = 528$; Tabla 6). Se realizó un análisis similar considerando otra clasificación para la C_{2h} del Día 1 utilizando cuartiles (< Q1; Q1 - < mediana; mediana - < Q3; \geq Q3) y los resultados llevaron a la misma conclusión.
- 10

Tabla 6. Análisis estadístico de C_{2h} en el día 1 frente a los valores de creatinina sérica notables en la semana 4 (intervalo posológico 17,5 - 22,5 mg/kg) para la formulación de deferasirox

	C_{2h} del Día1 <mediana ($N = 264$); % (N)	C_{2h} del Día1 \geq mediana ($N = 264$); % (N)	Prueba de Chi-cuadrado valor-p
Incremento de CrS >33 % respecto a la situación inicial en la semana 4	14,39 % (38)	18,56 % (49)	0,197 (NS)
Incremento de CrS >33 % respecto a la situación inicial y >ULN en la semana 4	5,68 % (15)	7,58 % (20)	0,382 (NS)

- 15 Se llevó a cabo un análisis covariable mediante un modelo de regresión logística ordinal para elucidar en mayor medida el impacto de cada parámetro PK en la función renal, tal como se resume en la Tabla 7. La C_{min} tuvo un gran impacto en el cambio del aclaramiento de la creatinina (ACCR) en las categorías, pero la C_{2h} casi no tuvo ningún impacto (valor-p = 0,994) después del ajuste respecto a la C_{min} . Un incremento en la C_{2h} de 1,3 veces proporcionaría una razón de momios (RM) de 0,999 (0,872; 1,146). Esto sugiere que las nuevas formulaciones de deferasirox de la invención (ABC comparable, pero C_{max} mayor que la formulación comercializada actual) darían como resultado un efecto comparable en la función renal.
- 20
- 25 Todos los análisis resumidos en esta sección se describirán detalladamente en los expedientes de registro para FCT y los gránulos.

Tabla 7. Resumen de resultados del análisis del modelo de regresión logístico ordinal basado en los datos de la semana 12

Parámetro	Estimación	Error est.	Pr > ChiCuad	RM* para un incremento de 2 veces en el parámetro PK (IC de un 95 %)	RM* para un incremento de un 30 % en el parámetro PK (IC de un 95 %)
Log(aclaramiento creatinina inicial)	-10,3474	0,6405	<0,0001		
Log(C_{2h})	-0,00203	0,2663	0,9939	0,999 (0,695, 1,434)	0,999 (0,872; 1,146)
Log(C_{min})	0,9346	0,1653	<0,0001	1,911 (1,527, 2,393)	1,278 (1,174; 1,391)

Perfil de respuesta basado en las siguientes categorías de AcCr (con valor ordenado):

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

*RM: Razón de momios

30 Referencias

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

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

5 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.

Se entiende que, aunque la presente invención se ha descrito junto con la descripción detallada de esta, la descripción anterior tiene como objetivo ilustrar y no limitar el alcance de la invención, que está definido por el alcance de las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un comprimido recubierto con película que se puede deglutar, que contiene deferasirox presente en una cantidad de un 45 % a un 60 % en peso en función del peso total del comprimido y en el que el comprimido contiene 90 mg, 5 180 mg o 360 mg de deferasirox, en el que deferasirox está presente en forma de ácido libre, en el que el comprimido comprende, además,
 - (i) al menos un relleno en una cantidad total del 10 % al 40 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el relleno es celulosa microcristalina;
 - (ii) al menos un disgregante en una cantidad total del 1 % al 10 % en peso en función del peso total del comprimido, 10 en el que el disgregante es polivinilpirrolidona reticulada (crospovidona);
 - (iii) al menos un aglutinante en una cantidad total del 1 % al 5 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el aglutinante es polivinilpirrolidona (PVP);
 - (iv) al menos un tensioactivo en una cantidad total de hasta el 2 % en peso en función del peso total del comprimido, 15 en el que el tensioactivo poloxámero;
 - (v) al menos un fluidificante en una cantidad total del 0,1 % al 1 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el fluidificante es dióxido de silicio coloidal;
 - (vi) al menos un lubricante en una cantidad total de menos del 0,1 % al 2 % en peso en función del peso total del comprimido, en el que el lubricante es estearato de magnesio; y
 - (vii) un recubrimiento
- 20 y en el que el comprimido no contiene laurilsulfato de sodio ni lactosa.
2. El comprimido recubierto con película que se puede deglutar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido contiene 90 mg de deferasirox.
- 25 3. El comprimido recubierto con película que se puede deglutar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido contiene 180 mg de deferasirox.
4. El comprimido recubierto con película que se puede deglutar de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el comprimido contiene 360 mg de deferasirox.

30

DIBUJOS

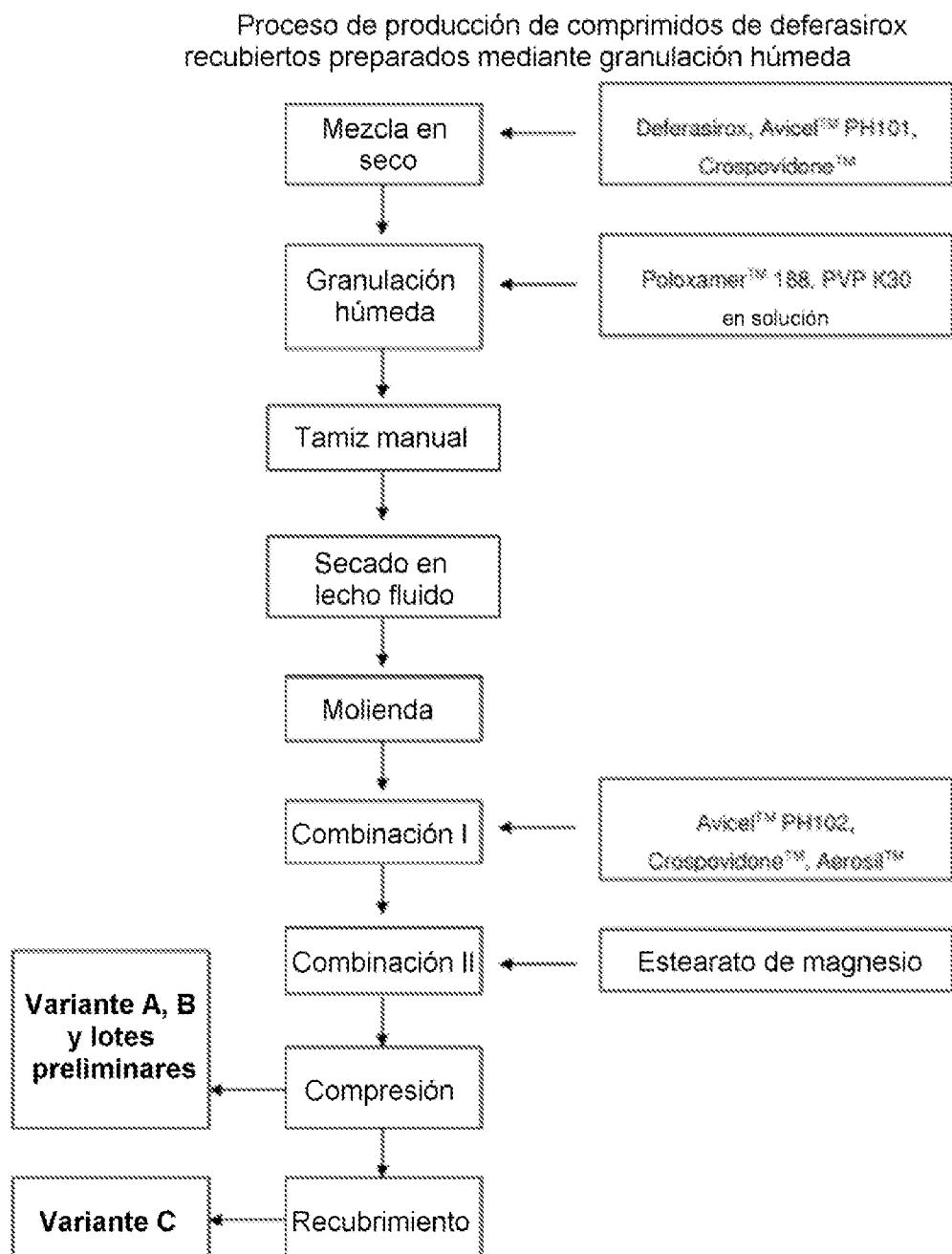


FIG.1

Perfil de disolución de deferasirox a partir de comprimidos preparados mediante granulación húmeda

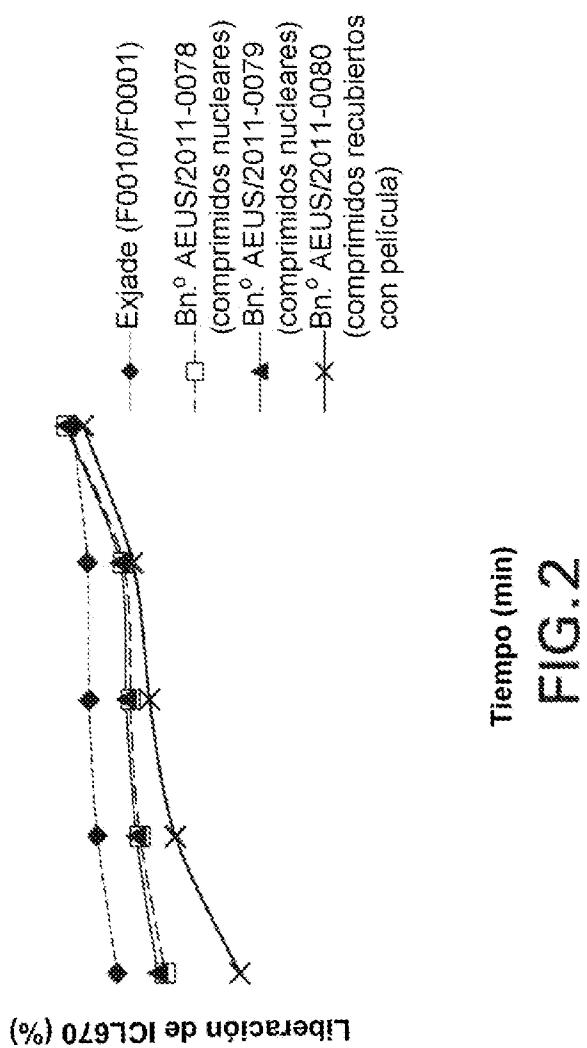


FIG. 2

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

Perfil de disolución de 375 mg de ICL670, variante de GH,
después del recubrimiento entérico

—★— Comprimidos GH ICL670, 375 mg
(Recubrimiento entérico), Disol -
2 pasos pH 2-pH 6,8

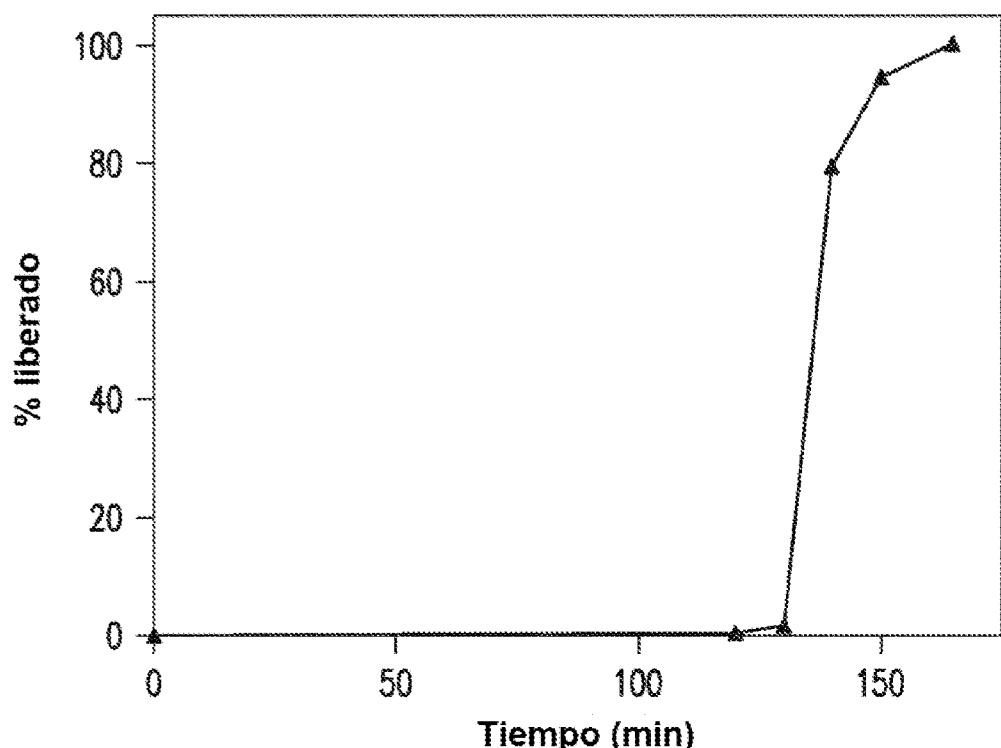


FIG.3

Perfiles farmacocinéticos de comprimidos de deferasirox comerciales así como de los preparados utilizando la técnica de granulación húmeda

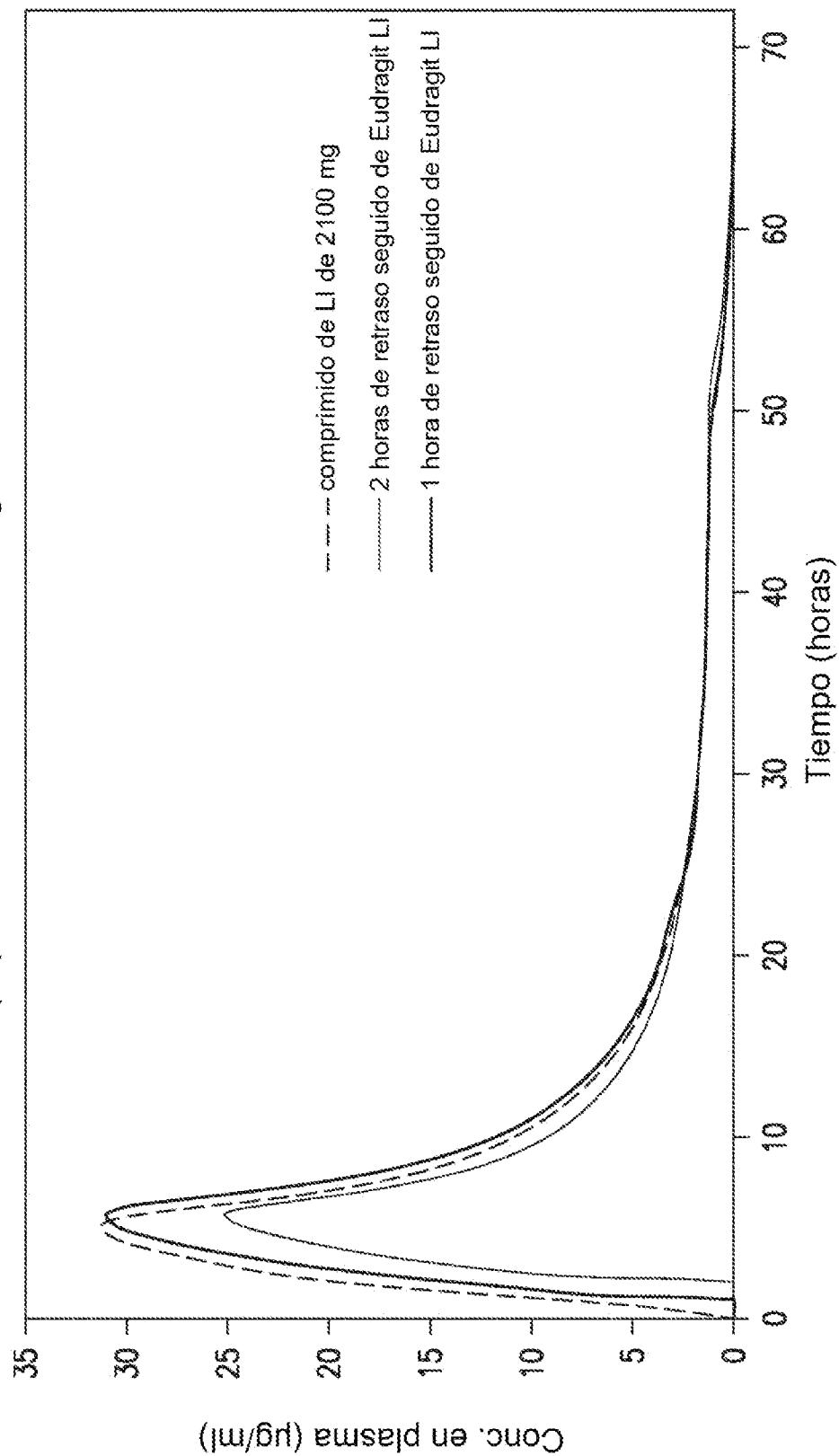


FIG.4

Perfil de disolución de la cápsula de deferasirox que consiste en pellets preparados mediante extrusión/esferonización

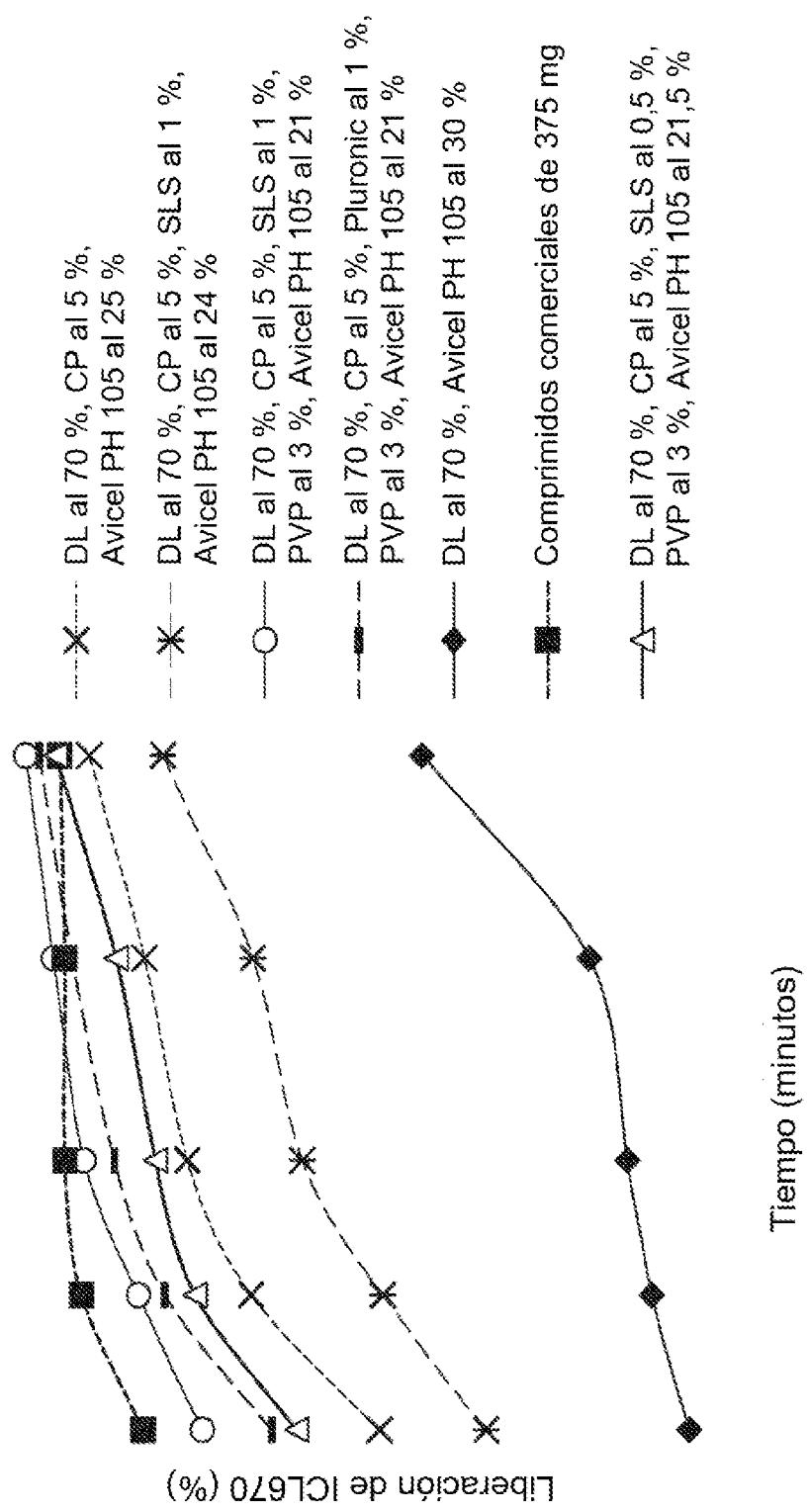


FIG. 5

Perfil de disolución de las cápsulas de deferasirox que consisten en pellets con recubrimiento entérico preparadas por extrusión/esferonización

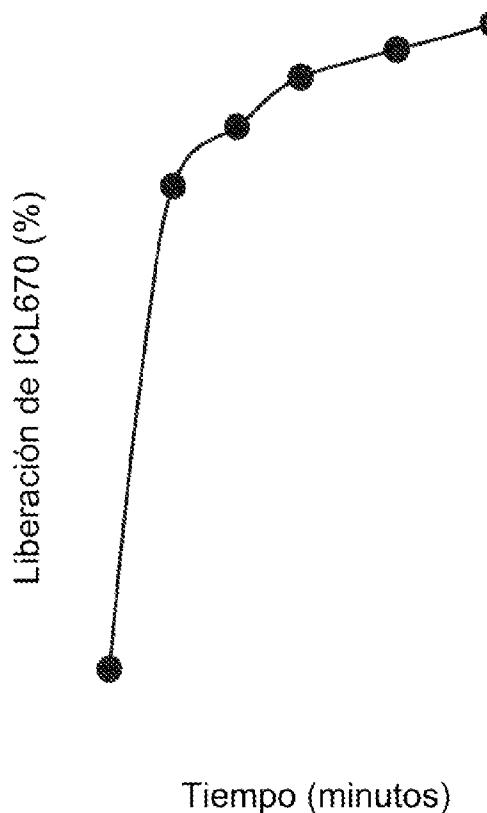


FIG.6

Perfiles de concentración media de deferasirox con respecto al tiempo en estudios clínicos 1-4

F2101

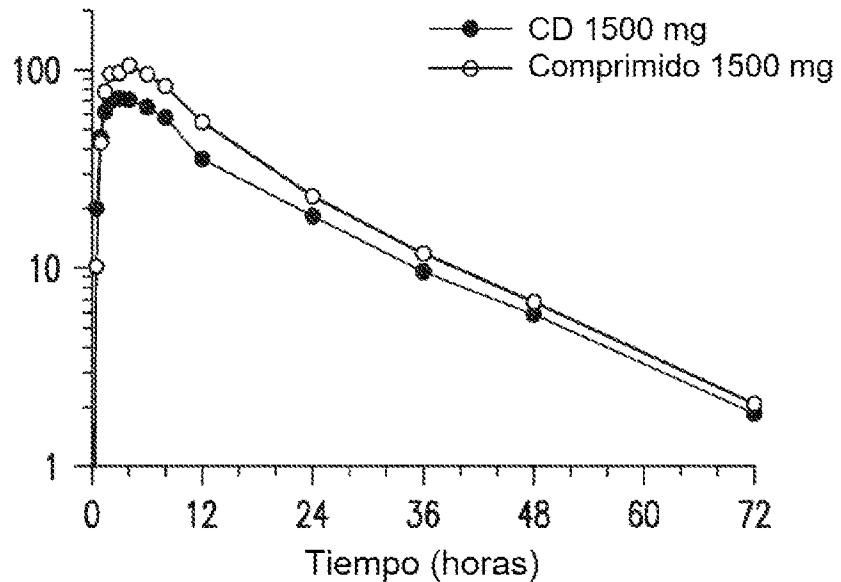


FIG.7A

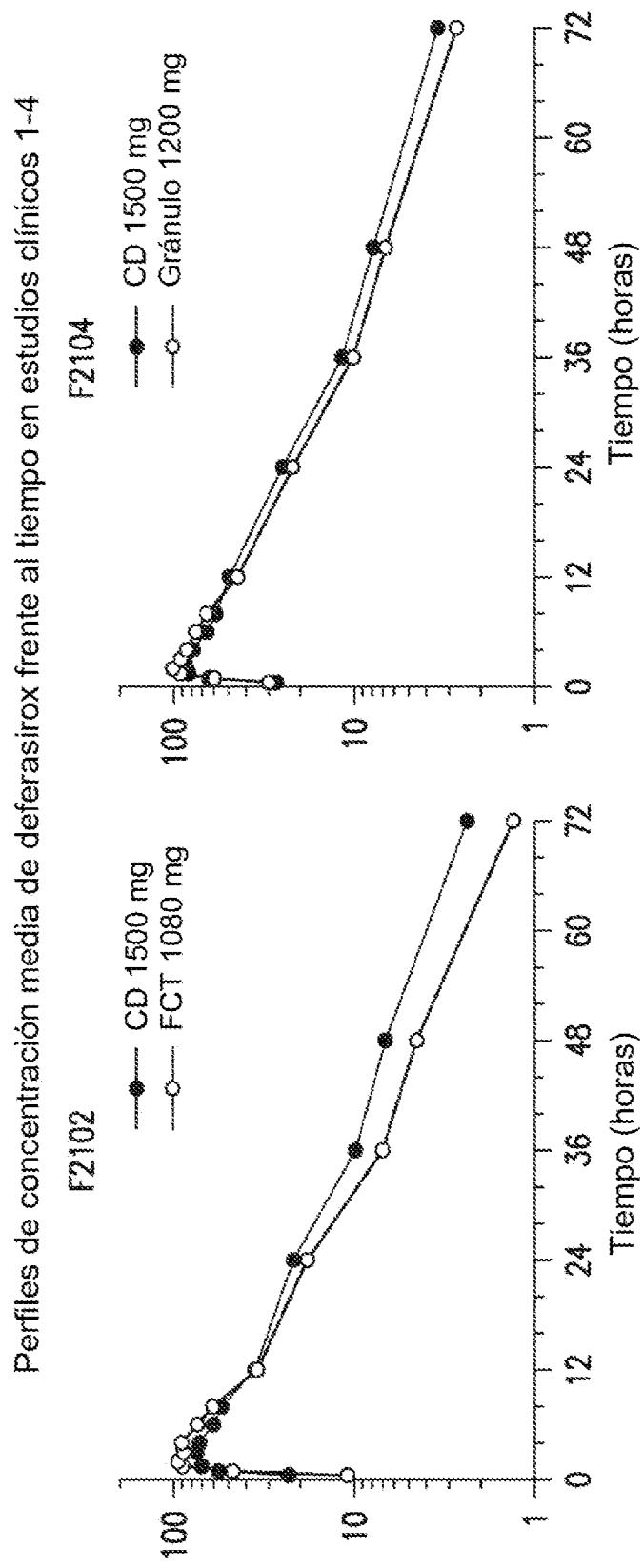


FIG. 7B

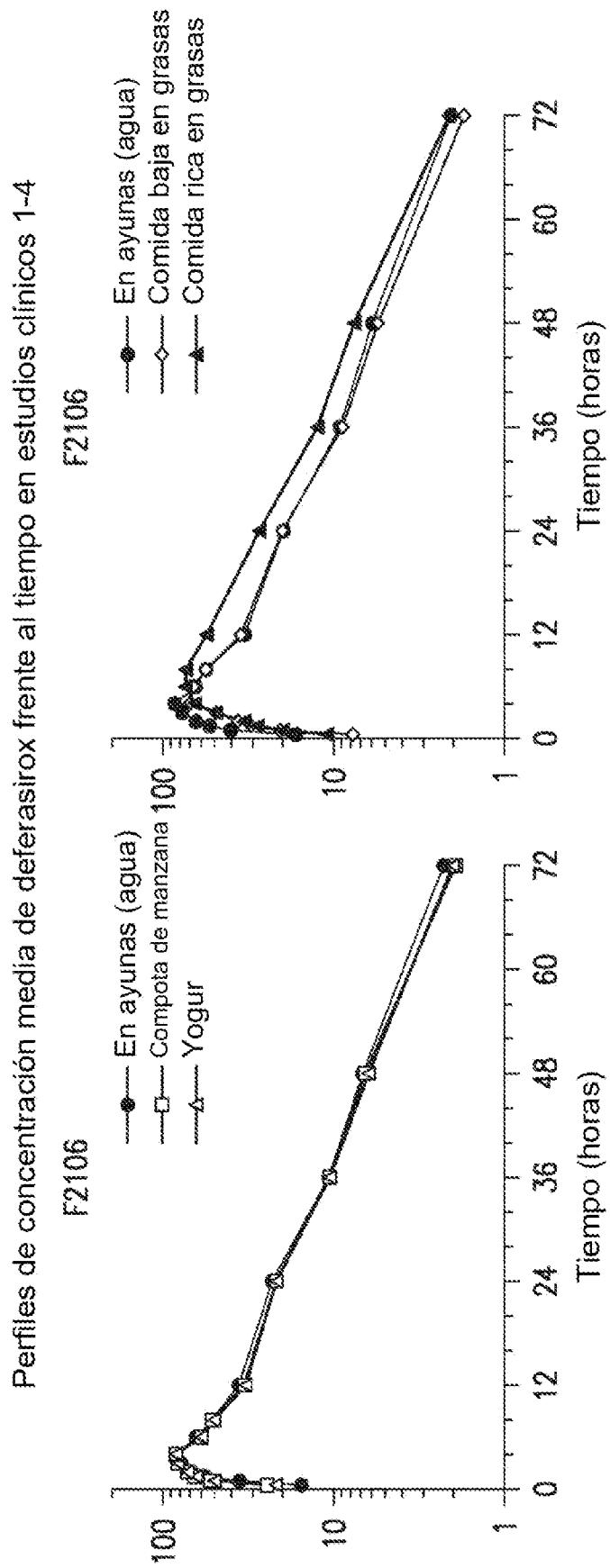


FIG. 7C

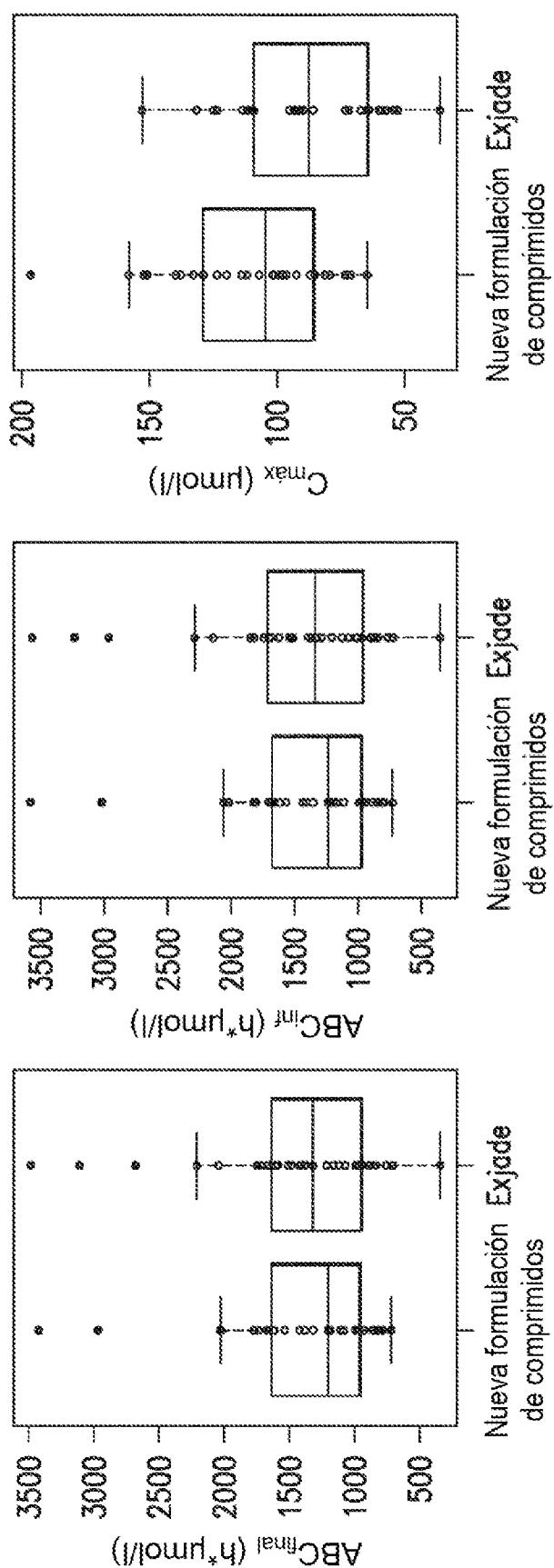


FIG. 8

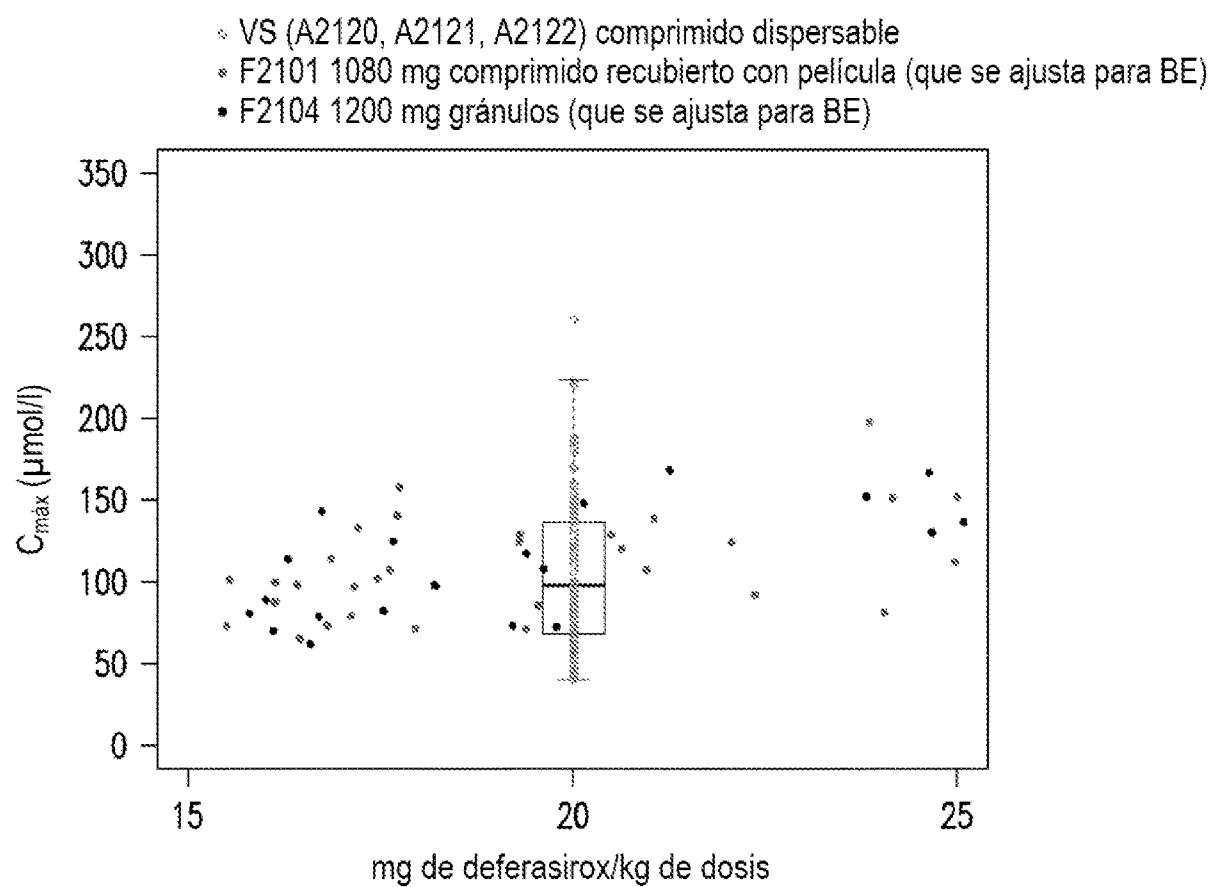


FIG.9

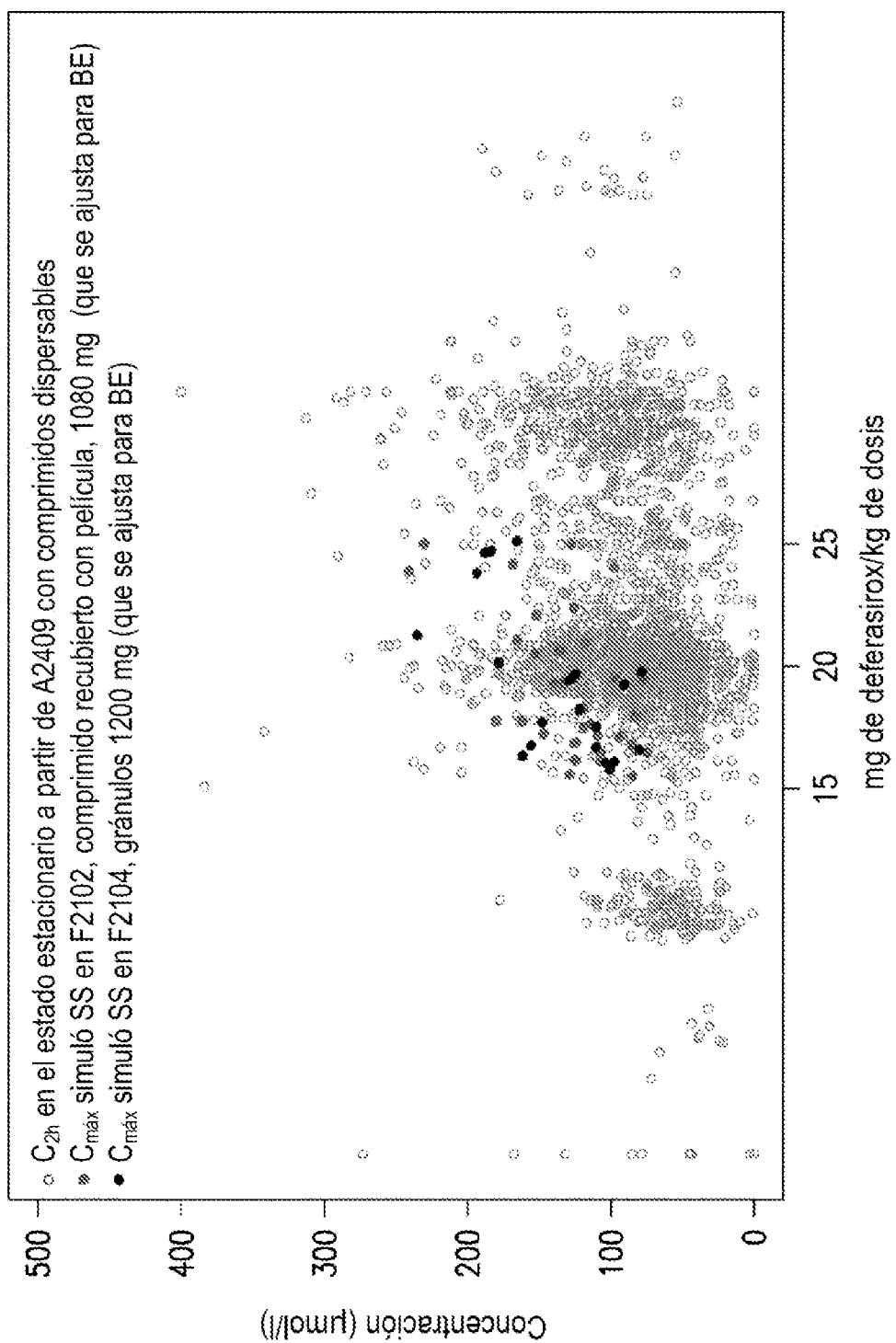


FIG. 10

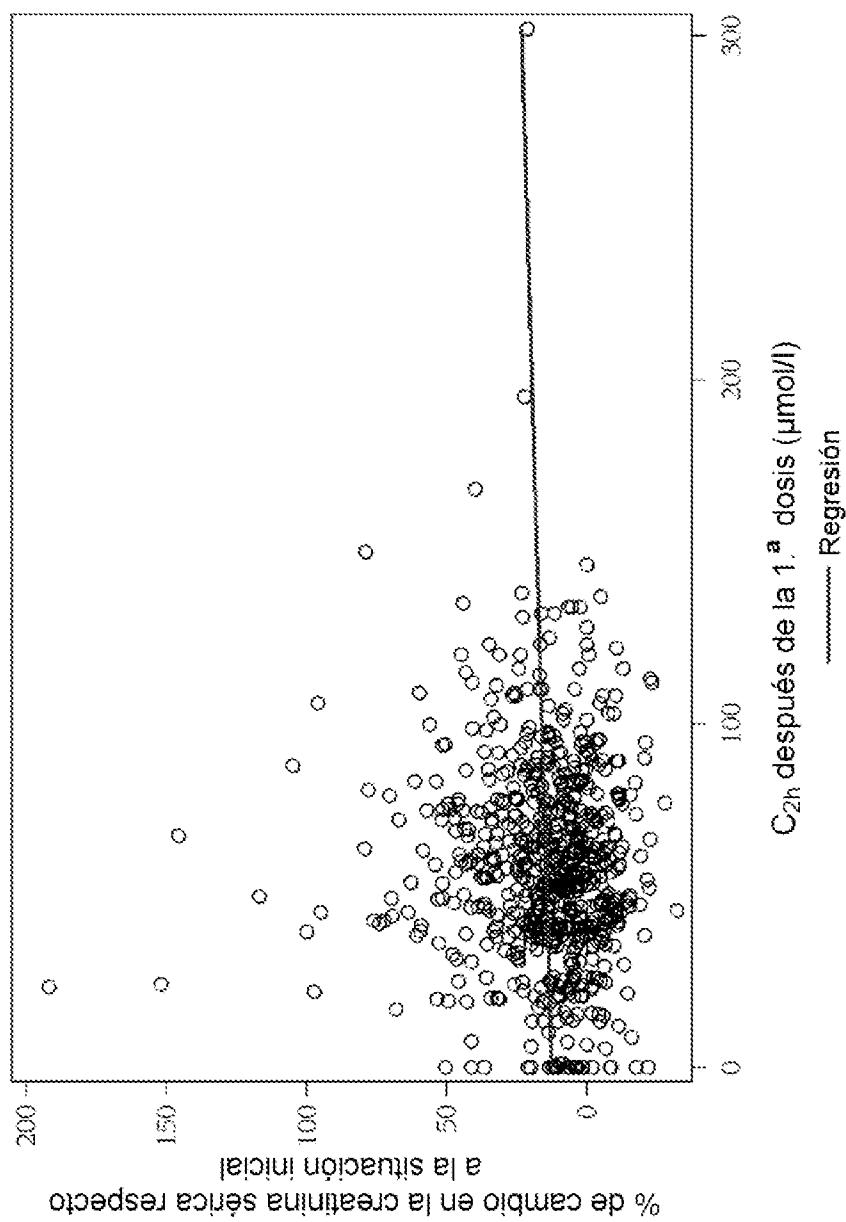


FIG. 11