

República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) **PI0617715-8 A2**

(22) Data de Depósito: 17/10/2006
(43) Data da Publicação: 02/08/2011
(RPI 2117)



(51) *Int.Cl.:*
A61K 9/20 2006.01
A61K 31/41 2006.01

(54) Título: **COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS
COMPREENDENDO DEFERASIROX**

(30) Prioridade Unionista: 19/10/2005 FR 05 53182

(73) Titular(es): NOVARTIS AG

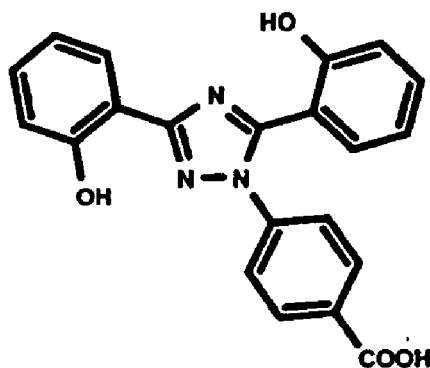
(72) Inventor(es): Florian Battung, Jean-Pierre Cassiere

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT EP2006010020 de 17/10/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/045445 de 26/04/2007

(57) Resumo: COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS
COMPREENDENDO DEFERASIROXA presente invenção refere-se a
um comprimido dispersível que compreende (a) Composto 1 da
Fórmula (1) ou um sal farmacologicamente aceitável deste presente em
uma quantidade de 42% a 65% por peso baseado no peso total do
comprimido e (b) pelo menos um excipiente farmacologicamente
aceitável



(I)



PI0617715-8

Relatório Descritivo de Patente de Invenção para "**COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS COMPREENDENDO DEFERASIROX**".

A presente invenção refere-se a comprimidos dispersíveis, por exemplo, comprimidos dispersíveis farmacêuticos, que compreendem ácido benzóico 4-[3,5-bis(2-hidroxifenil)-[1,2,4]triazol-1-il] ou um sal farmaceutica-
5 mente aceitável deste, e é referido daqui por diante como Composto I.

O composto I é um agente quelante de ferro oralmente ativo que é indicado no tratamento da sobrecarga de ferro em anemias dependentes de transfusão, em particular, talassemia maior, talassemia intermediária e
10 em doença da célula falciforme para reduzir a morbidez e mortalidade relacionada com ferro. O composto I também pode ser usado no tratamento de hemocromatose.

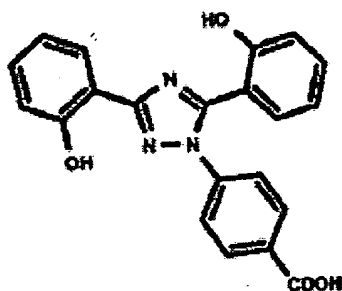
A talassemia clínica (maior e intermediária) se trata de distúrbios hereditários caracterizados por produção defeituosa de hemoglobina, que
15 resulta em produção reduzida e destruição aumentada de hemácias.

A doença da célula falciforme é causada por uma mutação no gene da hemoglobina-Beta que resulta na produção de hemoglobina S. Normal e as hemácias morrem após 120 dias e as células falciformes (hemácias com hemoglobina S) são destruídas mais rapidamente (10 a 20 dias)
20 causando anemia. Esta anemia é o que concede à doença seu nome comumente conhecido – anemia falciforme.

A hemocromatose, a forma mais comum de doença por sobrecarga de ferro, é um distúrbio herdado que faz com que o corpo absorva e armazene muito ferro. O ferro adicional se acumula nos órgãos e os danifica.
25 Sem tratamento, a doença pode fazer com que estes órgãos parem de funcionar.

Os pacientes com doença da célula falciforme ou talassemia, que recebem números significativos de transfusão sanguínea e pacientes com hemocromatose requerem terapia para remover o ferro do corpo, chamada de terapia de quelação.
30

O composto I possui a seguinte fórmula:



O Composto I na forma de ácido livre, sais deste e suas formas cristalinas são descritos na Publicação de Patente Internacional WO 97/49395, que está incorporada por meio deste a título de referência.

Tipicamente, as dosagens diárias prescritas do Composto I para o tratamento de talassemia são altas, por exemplo, 5 a 40 mg/kg do peso do corpo/dia em adultos ou crianças. Em crianças, a dosagem é, de preferência, 5 a 30 mg/kg do peso do corpo/dia. Dependendo da idade, da condição individual, do modo de administração, e do estado clínico em questão, a dosagem diária eficaz, por exemplo, 350 a 2800 mg do Composto I, é administrada em pacientes de 70 kg de peso de corpo. Devido à alta dosagem diária, o paciente pode precisar tomar 6 comprimidos ou mais por dia. Desta maneira, há a necessidade de uma forma de dosagem oral que permita que o paciente tome um número reduzido de comprimidos, que seja conveniente de se administrar em pacientes e que proporcione uma quantidade de dosagem diária farmacologicamente ativa do Composto I.

O Composto I não possui boas propriedades de compressão. É um problema preparar comprimidos dispersíveis com alta carga de fármaco quando o fármaco não possui propriedades de compressão apropriadas. Os presentes inventores descobriram surpreendentemente agora que o Composto I pode ser formulado na forma de um comprimido dispersível que possui uma carga de fármaco de cerca de 1000 mg do Composto I e que é conveniente de se administrar e estável.

Por "comprimido dispersível" entende-se um comprimido que se dispersa em fase aquosa, por exemplo, em água, antes da administração.

Conseqüentemente, a presente invenção proporciona um comprimido dispersível com alta carga de fármaco que compreende o Composto

I como ingrediente ativo, sendo que o ingrediente ativo está presente em uma quantidade de cerca de 42% a 65%, por exemplo, pelo menos de cerca de 45, 47, 50, 52 ou 55 % a cerca de 65%, de preferência, mais que 45% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível. Em particular, a
5 quantidade de Composto I pode variar de 42% a 65%, por exemplo, 45% a 60%, por exemplo, 45% a 60%, por exemplo, 45% a 55%, por exemplo, 47% a 53%, por exemplo, 50%, por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

A presente invenção pertence a um comprimido dispersível que
10 compreende uma quantidade farmacologicamente eficaz de ferro-quelante do Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste presente em uma quantidade de 42% a 65% por peso baseado no peso total do comprimido.

Em um aspecto da invenção proporciona-se um comprimido dispersível que compreende o Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste presente em uma quantidade de cerca de 42% a 65% por peso baseado no peso total do comprimido.
15

O Composto I pode estar na forma de ácido livre ou em forma de sais farmaceuticamente aceitáveis deste, de preferência, na forma de ácido livre. A porção ativa corresponde ao Composto I na forma de ácido livre.
20 Dentro do contexto desta descrição, a referência ao Composto I é compreendida por incluir o Composto I em sua forma de ácido livre ou um sal farmaceuticamente aceitável deste ou qualquer forma de cristal deste inclusive hidratos ou solvatos, se não indicado de outro modo e quando apropriado e conveniente.
25

A presente invenção também proporciona um comprimido dispersível que compreende:

- (a) Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e
- (b) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adequado para a preparação de comprimidos dispersíveis onde a quantidade do
30 Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, calculada como a porcentagem do teor em peso da porção ativa baseado no peso total do

comprimido dispersível, é de cerca de 42% a 65%, por exemplo, pelo menos cerca de 45, 47, 50 ou 52 %, de preferência, mais que 47% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível. Em particular, a quantidade do Composto I como ingrediente ativo pode variar de 42% a 65%, por exemplo,
5 de cerca de 45% a 55%, ou de cerca de 47% a 53% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

Em uma modalidade preferida da invenção, a presente invenção proporciona um comprimido dispersível onde o Composto I está na forma de ácido livre.

10 Em um aspecto mais preferido da invenção, o Composto I na forma de ácido livre está em uma forma cristalina.

Um ou mais excipientes farmacologicamente aceitáveis pode estar presente nos comprimidos dispersíveis, por exemplo, aqueles convencionalmente usados, por exemplo, (1.1) pelo menos uma carga, por exemplo,,
15 lactose, etilcelulose, celulose microcristalina, celulose microcristalina silicificada, por exemplo, Prosolv® SMCC®(R), (1.2) pelo menos um desintegrador, por exemplo, polivinilpirrolidona reticulada, por exemplo, Crospovidone®, (1.3) pelo menos um aglutinante, por exemplo, polivinilpiridona, hidroxipropilmetil celulose, (1.4) pelo menos um tensoativo, por exemplo, laurilsulfato de sódio, (1.5) pelo menos um glidante, por exemplo, dióxido de silício coloidal, e (1.6) pelo menos um lubrificante, por exemplo, estearato de magnésio.
20

Faz-se referência à literatura extensiva sobre o indivíduo para estes e outros excipientes farmacologicamente aceitáveis e procedimentos mencionados aqui, vide em particular Handbook of Pharmaceutical Excipients, Third Edition, editado por Arthur H. Kibbe, American Pharmaceutical Association, Washington, USA e Pharmaceutical Press, London; e Lexikon der Hilfsstoffe für Pharmazie, Kosmetik e angrenzende Gebiete editado por H.P. Fiedler, 4th Edition, Editio Cantor, Aulendorf e edições anteriores que
25
30 estão incorporadas aqui a título de referência.

As cargas (1.1) de acordo com a invenção são lactose, especialmente monidrato de lactose, de preferência, monidrato de lactose

(200mesh) e lactose seca por aspersão, celulose microcristalina, especialmente PH 102, PH 101 ou celulose microcristalina silicificada, por exemplo, como conhecido e comercialmente disponível sob a marca registrada Pro-solvTM SMCC®90.

5 Os desintegradores adequados (1.2) de acordo com a invenção incluem, porém não se limitam a amido de milho, CMC-Ca, CMC-Na, celulose microcristalina, PVP reticulada, por exemplo, como conhecida e comercialmente disponível sob os nomes comerciais Crospovidone®, Polyplasdone®, comercialmente disponíveis junto a ISP company, ou Kollidon® XL,
10 ácido algínico, alginato de sódio e goma guar. De preferência, PVP reticulada, por exemplo, Crospovidone® é usada.

Os aglutinantes (1.3) incluem, porém não se limitam a amidos, por exemplo, batata, trigo ou amido de milho, celulose microcristalina, por exemplo, produtos tais como Avicel®; hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose, hidroxipropilmetil celulose, por exemplo, hidroxipropilmetil celulose-
15 Tipo 2910 USP, hipromelose, e polivinilpirrolidona, por exemplo, Povidone® K30 de BASF. De preferência, polivinilpirrolidona é usada, mais preferivelmente PVP K.30.

Os tensoativos apropriados (1.4) de acordo com a invenção podem ser usados: laurilsulfato de sódio, sais de amônio quaternário, polisorbatos, ésteres de sorbitano e/ou poloxâmero. De preferência, o tensoativo é laurilsulfato de sódio.

Como glidantes (1.5), um ou mais dos seguintes podem ser usados: sílica; sílica coloidal, por exemplo, sílica coloidal anidra, por exemplo, Aerosil® 200, trissilicato de magnésio, celulose em pó, amido e talco. De
25 preferência, o dióxido de silício coloidal é usado.

Como lubrificantes (1.6) um ou mais dos seguintes podem ser usados estearato de Mg, Al ou Ca, PEG 4000 - 8000, talco, benzoato de sódio, ácido graxo mono glicerila, por exemplo, que possui um peso molecular
30 de 200 a 800 Dáltons, por exemplo, monoestearato de glicerila, por exemplo, comercialmente disponível junto a Danisco, UK, dibeenato de glicerila, por exemplo, CompritolATO888®, por exemplo, comercialmente disponível junto

a Gattefossé France), éster palmito-esteárico de glicerila, por exemplo, Precirol®, por exemplo, comercialmente disponível junto a Gattefosse France, polioxietileno glicol, por exemplo, PEG, por exemplo, comercialmente disponível junto a BASF, óleo de caroço de algodão hidrogenado (Lubitrab, Edward Mendell Co Inc), óleo de rícino (Cutina HR, Henkel). De preferência, 5 estearato de magnésio é usado.

Um ou mais destes excipientes farmacologicamente aceitáveis podem ser selecionados e usados com relação às propriedades particulares desejadas do comprimido dispersível por experimentação rotineira.

10 De acordo com a presente invenção, a quantidade de cargas (1.1) pode variar dentro de uma faixa de cerca de 30 a 50%, em particular 32 a 48%, por exemplo, 35 a 45% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

15 A quantidade de desintegrador (1.2) pode variar dentro de uma faixa de 2 a 8%, por exemplo, 4 a 6%, por exemplo, 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

A quantidade de aglutinante (1.3) pode variar de 1 a 10 %, de preferência de 1,5 a 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

20 A quantidade de tensoativo (1.4) pode variar de 0,01 a 3%, de preferência, de 0,05 a 1,5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

25 A quantidade de glidante (1.5) pode variar dentro de faixas de 0,1 a 5%, em particular 0,1 a 2,5%, por exemplo, 0,1 a 0,5%, por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

A quantidade de lubrificante (1.6) pode variar de cerca de 0,45 a 0,85%, por exemplo, 0,5 a 0,8%, em particular 0,5 a 0,7% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

30 Será avaliado que qualquer dado excipiente pode cumprir mais de uma função, por exemplo, como carga, desintegrador, aglutinante, glidante, e/ou lubrificante.

A invenção também pertence a um comprimido dispersível onde

o lubrificante é estearato de magnésio.

Em um aspecto preferido da invenção, o comprimido dispersível compreende os seguintes excipientes farmacologicamente aceitáveis: uma ou mais cargas em uma quantidade total de cerca de 30% a 50% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais aglutinantes em uma quantidade total de cerca de 1,5% a 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais desintegradores em uma quantidade total de cerca de 2% a 8% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais tensoativos em uma quantidade total de cerca de 0,01% a 1,5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais glidantes em uma quantidade total de cerca de 0,1% a 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, e um ou mais lubrificantes em uma quantidade total de cerca de 0,45% a 0,85% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

Em um aspecto preferido da invenção, o comprimido dispersível compreende os seguintes excipientes farmacologicamente aceitáveis: uma ou mais cargas em uma quantidade total de cerca de 35% a 45% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais aglutinantes em uma quantidade total de cerca de 1,5% a 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais desintegradores em uma quantidade total de cerca de 2% a 8% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais tensoativos em uma quantidade total de cerca de 0,01% a 1,5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, um ou mais glidantes em uma quantidade total de cerca de 0,1% a 2,5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, e/ou um ou mais lubrificantes em uma quantidade total de 0,45% a 0,85% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível.

As quantidades absolutas de cada excipiente farmacologicamente aceitável e as quantidades relativas a outros excipientes farmacologicamente aceitáveis são similarmente dependentes das propriedades desejadas do comprimido dispersível e também podem ser selecionadas por experimentação rotineira.

Os presentes inventores encontraram dificuldades na produção de comprimidos dispersíveis que compreendem o Composto I possivelmente devido à baixa densidade do ingrediente ativo, às suas características eletrostáticas que podem resultar em uma fluidez insatisfatória e à sua tendência à adesão.

De acordo com a presente invenção, foi verificado agora de modo inesperado que as formas de dosagem sólidas orais farmacologicamente aceitáveis na forma de comprimidos dispersíveis convenientes para administração em pacientes e dispersíveis em 5 minutos ou menos, de preferência, 3 minutos ou menos, podem ser obtidas através da preparação de comprimidos por meio de métodos de compressão. Mais especificamente, os comprimidos dispersíveis da invenção podem ser preparados por granulação, de preferência, granulação úmida, seguida por métodos de compressão, e processo de lubrificação convencional ou, alternativamente, sob lubrificação por pulverização.

Os presentes inventores encontraram dificuldades na produção de comprimidos dispersíveis que compreendem o Composto I em uma quantidade de 1000 mg utilizando o método descrito em WO 2004/035026, pois resulta em um comprimido de mais de 3000 mg apresentando as seguintes desvantagens. Estes são frágeis de se manipular, embalar e transportar sem danificar o comprimido. Os inventores descobriram agora de forma surpreendente que é possível granular o Composto I sem adicionar excipientes em vez do aglutinante e do tensoativo, por exemplo, presente na solução de granulação, resultando no granulado somente composto de Composto I, um ou mais aglutinantes, por exemplo, PVP K30 e um ou mais tensoativos, por exemplo, lauril sulfato de sódio. Este método permite aumentar a carga de fármaco do granulado e fabricar um comprimido dispersível, com um peso total de 2000 mg $\pm$ 5% que compreende o Composto I em uma quantidade de 1000 mg $\pm$ 5%.

Em geral, a granulação úmida pode ser usada para aperfeiçoar a fluidez e tendência à adesão, entretanto, o processo de granulação úmida não é preferido quando a composição farmacêutica for um comprimido dis-

persível. A granulação úmida aumenta a aderência das partículas de ingrediente ativo e aumenta o tempo de desintegração do comprimido final que não está de acordo com a adaptação ao paciente ou a Farmacopéia Européia requer um tempo de desintegração de 3 minutos ou menos para um comprimido dispersível.

Os comprimidos dispersíveis da invenção possuem um tempo de desintegração, por exemplo, em meio aquoso, por exemplo, em água, de 5 minutos ou abaixo de 5 minutos. Os comprimidos dispersíveis da invenção são, apesar da alta carga de fármaco, dispersíveis, por exemplo, em meio aquoso, por exemplo, em água, em menos de 5 minutos, de preferência, menos de 3 minutos, e, portanto, convenientes de se administrar, por exemplo, em pacientes. Isto resulta em uma melhor adaptação ao paciente.

Em outra modalidade, esta invenção proporciona um comprimido dispersível que compreende mais de 800 mg do Composto I como ingrediente ativo, por exemplo, de 900 mg a cerca de 1100 mg, por exemplo, 1000 mg. Mais preferivelmente, os comprimidos dispersíveis de acordo com a invenção são comprimidos dispersíveis que contêm 1000 mg do Composto I como ingrediente ativo.

Conseqüentemente, a presente invenção proporciona comprimidos dispersíveis, por exemplo, comprimidos dispersíveis, que contêm uma quantidade de Composto I, igual a 1000 mg do Composto I em forma de ácido livre. Mais preferivelmente, o Composto I na em forma de ácido livre usado para o comprimido dispersível de acordo com a invenção é a forma cristalina, especialmente a forma cristalina cuja preparação está descrita no exemplo 5 de WO 97/49395, que está incorporado aqui a título de referência.

De acordo com a invenção, o processo para a preparação dos comprimidos dispersíveis consiste em granular uma fase interna, misturar (juntamente) esta com um ou mais excipiente(s) farmaceuticamente aceitável(is) e comprimir a mistura obtida, opcionalmente sob condições de lubrificação por pulverização.

A fase interna compreende o Composto I. A fase interna é granulada com o líquido de granulação. O líquido de granulação pode ser uma

solução aquosa, por exemplo, que compreende um ou mais tensoativos e/ou um ou mais aglutinantes, por exemplo, uma solução aquosa de laurilsulfato de sódio e PVP K.30. O Composto I é misturado com uma solução umectante que compreende um ou mais tensoativos, água e um ou mais aglutinantes. O aglutinante preferido é PVP K.30. A mistura é processada para granulação, por exemplo, utilizando um granulador úmido de alto cisalhamento para formar os granulados úmidos. Os granulados úmidos podem ser então secos, por exemplo, utilizando um secador de leito fluido, e calibrados, por exemplo, utilizando um granulador oscilante.

10 A fase externa consiste em um ou mais excipiente(s) farmacêuticamente aceitável(is) e é misturada com a fase interna utilizando, por exemplo, um misturador de queda livre. De preferência, uma ou mais cargas e um ou mais glidantes são adicionados e/ou um ou mais desintegradores e/ou um ou mais lubrificantes. De preferência, a celulose microcristalina, e/ou lactose, por exemplo, monoidrato de lactose, lactose seca por aspersão, são

15 adicionadas como cargas, mais preferivelmente, as cargas são celulose microcristalina e lactose, por exemplo, lactose seca por aspersão. De preferência, a quantidade de uma ou mais cargas na fase externa está variando de cerca de 5 a 50% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível, mais preferivelmente, de cerca de 10 a 45%. Ainda mais preferivelmente, a celulose microcristalina é adicionada na faixa de 5 a 20% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível. A lactose, por exemplo, lactose seca por aspersão, é adicionada na faixa de 15 a 35% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível. O desintegrador é, de preferência, Crospovidone XL. A quantidade de desintegrador presente na fase

20 interna está variando, de preferência, de 2 a 8%, de preferência, 4 a 6%, por exemplo, cerca de 5% por peso baseado no peso total do comprimido dispersível. A fase externa de acordo com a invenção também pode conter um ou mais glidantes, mais preferivelmente, dióxido de silício coloidal. Em uma

25 modalidade, a quantidade de glidante na fase externa está variando de cerca de 0,1 a 5%, de preferência, de cerca de 0,1 a 2,5%, mais preferivelmente, de cerca de 0,1 a 1%, por exemplo, 0,5%, por peso baseado no peso to-

30

tal do comprimido. A fase externa de acordo com a invenção também pode conter um ou mais lubrificantes em uma quantidade de cerca de 0,45 a 0,85%, de preferência, 0,5 a 0,8%, por exemplo, 0,5 a 0,7%, por exemplo, 0,5% por peso baseado no peso total do comprimido.

- 5 Opcionalmente, de acordo com a presente invenção, um ou mais lubrificantes, além de serem incorporados dentro da mistura da fase interna e externa, podem ser depositados nas perfurações da máquina de formação de comprimido antes da compressão. De acordo com a invenção, um ou mais lubrificantes podem ser pulverizados sobre as superfícies de contato
- 10 com o material das ferramentas de prensagem, por exemplo, perfurações e/ou matrizes, da máquina de formação de comprimido antes da compressão. De preferência, um ou mais lubrificantes são pulverizados sobre as superfícies de contato com o material das ferramentas de prensagem, por exemplo, perfurações e/ou matrizes, da máquina de formação de comprimido
- 15 antes da compressão.

Em uma modalidade da invenção, o processo para a preparação de um comprimido dispersível compreende

- (a) granular a úmido uma fase interna que compreende
 - (i) o Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste
- 20 (b) formar uma fase externa que compreende
 - (ii) adicionar os excipientes farmaceuticamente aceitáveis à fase interna obtida em (i) e misturar;
- (c) lubrificar a mistura obtida na etapa (ii)
 - (iii) adicionar um ou mais lubrificantes à mistura obtida em (ii) e
- 25 misturar;
- (d) formar o comprimido dispersível ao
 - (iv) comprimir a mistura obtida na etapa (iii), opcionalmente sob condição de lubrificação por pulverização.

- Em um aspecto adicional, a presente invenção proporciona um
- 30 processo que compreende:

- (i) o Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;
- (ii) adicionar uma solução que compreende um ou mais tensoati-

vo (s) e um ou mais aglutinante(s), submeter a mistura à molhagem/amassamento, por exemplo, em um misturador de alto cisalhamento, granulação a úmido utilizando, por exemplo, uma hélice rotativa, secagem, por exemplo, em um secador de leito fluidizado, então calibragem em um
5 granulador oscilante, e;

(iii) adicionar os excipientes farmacêuticamente aceitáveis, por exemplo, excipientes peneirados, tais como, uma ou mais cargas, por exemplo, celulose microcristalina ou lactose, por exemplo, lactose seca por aspersão, e um ou mais desintegradores, por exemplo, CrospovidoneXL, e
10 um ou mais glidantes, por exemplo, dióxido de silício coloidal, e misturar, por exemplo, em um misturador de queda livre;

(iv) adicionar um ou mais lubrificantes, por exemplo, estearato de magnésio, e misturar, por exemplo, em um misturador de queda livre;

(v) dispor a mistura obtida na etapa (iii) em comprimidos por compressão, por exemplo, em uma prensa de comprimidos convencional, de preferência, uma máquina rotativa, e
15

(vi) opcionalmente, pulverizar o lubrificante sobre as superfícies de contato com os materiais das ferramentas de prensagem.

Os procedimentos que podem ser usados podem ser convencionais ou conhecidos na técnica ou baseados em tais procedimentos, por exemplo, aqueles descritos em L. Lachman et al. *Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, 3rd Ed, 1986, H. Sucker et al, *Pharmazeutische Technologie*, Thieme, 1991, Hagers *Handbuch der pharmazeutischen Praxis*, 4th Ed. (Springer Verlag, 1971) and Remington's *Pharmaceutical Sciences*, 13th
20 Ed., (Mack Publ., Co., 1970) ou edições posteriores.

Por "fase interna" entende-se a fase granulada (etapas (i) e (ii)) que inclui o ingrediente ativo Composto I e opcionalmente um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis.

Por "fase externa" entende-se um ou mais excipientes farmacêuticamente aceitáveis adicionados à fase interna (granulados).
30

Por "peso total do comprimido dispersível" entende-se o peso de um comprimido que consiste na fase interna e na fase externa.

A estabilidade física e química pode ser testada de maneira convencional, por exemplo, os comprimidos dispersíveis podem ser testados através da medida de dissolução, friabilidade, tempo de desintegração, ensaio para produtos de degradação Composto I, aparência e/ou microscopia, por exemplo, após armazenamento em temperatura ambiente, ou seja, 25°C, e/ou armazenamento a 40°C. Os comprimidos dispersíveis podem variar em formato e serem, por exemplo, redondos, ovais, retangulares, cilíndricos ou de qualquer outro formato adequado. Em uma modalidade preferida da invenção, os comprimidos dispersíveis obtidos através do método de compressão acima possuem formato alongado. As bordas dos comprimidos dispersíveis podem ser oblíquos ou redondos. Mais preferivelmente, os comprimidos dispersíveis são de formato alongado com bordas oblíquas. Os comprimidos dispersíveis de acordo com a invenção podem ser riscados, gofrados ou gravados.

O comprimido dispersível de acordo com a invenção possui, de preferência, formato alongado, plano, opcionalmente com bordas oblíquas. O comprimido dispersível que compreende 1000 mg do Composto I como ingrediente ativo possui um tamanho que varia de 20 a 26 mm de comprimento e 10 a 18 mm de largura, de preferência, o dito comprimido dispersível possui um comprimento de 24 mm e uma largura de 12 mm. O comprimido de 1000 mg possui uma espessura que varia de 5 a 10 mm, de preferência, 5,5 a 8,5 mm.

Os comprimidos dispersíveis da invenção que compreende cerca de 1000 mg de Composto I como porção ativa podem possuir uma dureza de cerca de 100 a 220 N, por exemplo, 120 a 200 N, de preferência, 140 a 180 N, por exemplo, como medido com um equipamento para teste de dureza convencional.

De preferência, o tempo de desintegração não é mais de 5 minutos, mais preferivelmente, o tempo de desintegração é menor que 3 minutos como medido utilizando um aparelho de tempo de desintegração.

Por "tempo de desintegração" entende-se o tempo que leva para o comprimido dispersível se desintegrar em água em temperatura ambiente

em um dispositivo de tempo de desintegração.

O comprimido dispersível da presente invenção é dispersível em uma fase aquosa, de preferência, água.

Os comprimidos dispersíveis da invenção podem ser coloridos e/ou marcados para conferir uma aparência individual e torná-los imediatamente reconhecíveis. O uso de corantes pode servir para aumentar a aparência bem como para identificar os comprimidos dispersíveis. Os corantes adequados para uso em farmácia incluem tipicamente carotinóides, óxidos de ferro ou clorofila. Os comprimidos dispersíveis da invenção podem ser marcados utilizando um código de impressão.

Os comprimidos dispersíveis da invenção são úteis para o tratamento da sobrecarga de ferro em anemias dependentes de transfusão, em particular talassemia maior, talassemia intermediária e doença da célula falciforme e no tratamento de hemocromatose.

A atividade e características dos comprimidos dispersíveis da invenção podem ser indicadas em testes clínicos padrão e/ou testes animais.

Os comprimidos dispersíveis da invenção são estáveis durante o armazenamento, por exemplo, durante 2 anos ou ainda 3 anos em embalagem convencional, por exemplo, embalagens blister. Menos de cerca de 5%, por exemplo, 2 ou 3%, ou menos de Composto I como ingrediente ativo pode se degradar durante este tempo como determinado em testes convencionais.

A invenção se refere, adicionalmente, a um método para administração em um mamífero, de preferência, um indivíduo humano, necessitado de tal tratamento, o Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste na forma de um comprimido dispersível. A invenção se refere especialmente a tal método onde uma dose diária de 5 a 40 mg/kg de peso do corpo do Composto I como ingrediente ativo é administrada em um paciente. Será entendido que o nível de dose específico para qualquer paciente particular irá depender de uma variedade de fatores inclusive da idade, do peso do corpo, saúde geral, combinação de fármaco com um ou mais fármacos

ativos, tipo e gravidade da doença.

- A invenção proporciona, adicionalmente, uma embalagem de medicamento que compreende comprimidos dispersíveis de acordo com a invenção e instruções impressas indicando que um ou mais comprimidos dispersíveis do Composto 1 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste são administrados oralmente.

Os seguintes exemplos não limitadores ilustram a invenção.

Exemplo 1:

Etapa de processo	Componente	Quantidade por unidade [mg]	Quantidade por lote [%]
Fase Interna	Composto I Mi-cronizado	1000,0	50,0
	Polivinilpirrolidona K30	60,0	3,0
	Laurilsulfato de sódio	2,0	0,1
Fase Externa	Crospovidona XL	100,0	5,0
	Celulose micro-cristalina	200,0	10,0
	Lactose seca por aspersão	618,0	30,9
	Dióxido de Silício Coloidal	10,0	0,5
	Estearato de magnésio	10,0	100,0
Total		2000,0	

10

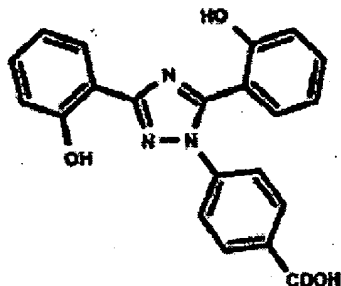
Exemplo 2: Exemplo de tempos de desintegração

A seguinte tabela proporciona exemplos de tempos de desintegração em minutos de comprimidos formulados de acordo com o Exemplo 1.

Ponto de tempo	Fase laboratorial (tamanho de lote 24 kg)	Fase piloto (tamanho de lote 200 kg)
1	1,73	2,08
2	1,68	2,24
3	1,60	2,38
4	1,65	2,11

REIVINDICAÇÕES

1. Comprimido dispersível, que compreende (a) Composto I da fórmula



ou um sal farmaceuticamente aceitável deste presente em uma
5 quantidade de 42% a 65% por peso baseado no peso total do comprimido e
(b) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável para a prepara-
ção de comprimidos dispersíveis em que os ditos excipientes farmaceutica-
mente aceitáveis são:

(i) pelo menos uma carga em uma quantidade total de cerca de
10 35 a 45% por peso baseado no peso total do comprimido,

(ii) pelo menos um desintegrador em uma quantidade total de cerca e 2% a
8% por peso baseado no peso total do comprimido

(iii) pelo menos um aglutinante em uma quantidade total de cer-
ca de 1% a 5% por peso baseado no peso total do comprimido,

15 (iv) pelo menos um tensoativo em uma quantidade total de cerca
de 0,01% a 1% por peso baseado no peso total do comprimido,

(v) pelo menos um glidante em uma quantidade total de cerca de
0,1% a 5% por peso baseado no peso total do comprimido e

(vi) pelo menos um lubrificante presente em uma quantidade
20 total de cerca de 0,45 a 0,85% por peso baseado no peso total do comprimi-
do

2. Comprimido dispersível, de acordo com a reivindicação 1, em
que o Composto I está na forma de ácido livre.

3. Comprimido dispersível, de acordo com a reivindicação 1 ou
25 2, em que o Composto I está em uma forma cristalina.

4. Comprimido dispersível, de acordo com qualquer uma das

reivindicações 1 a 3, em que o tempo de desintegração do comprimido é de 5 minutos ou menos.

5. Comprimido dispersível, de acordo com a reivindicação 4, em que o tempo de desintegração do comprimido é de 3 minutos ou menos.

5 6. Comprimido dispersível, de acordo com a reivindicação 1, em que o lubrificante é estearato de magnésio.

7. Comprimido dispersível, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, que contém o Composto I em sua forma de ácido livre em uma quantidade de cerca de 900 mg a 1100 mg.

10 8. Processo para a preparação do comprimido dispersível, de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, tal processo compreende

(a) granular a úmido uma fase interna que compreende

(i) Composto I ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

15 (b) formar uma fase externa que compreende

(ii) adicionar excipientes farmaceuticamente aceitáveis adicionais à fase interna obtida em (i) e misturar;

(c) lubrificar a mistura obtida na etapa (ii)

20 (iii) ao adicionar um ou mais lubrificantes à mistura obtida em (ii) e misturar;

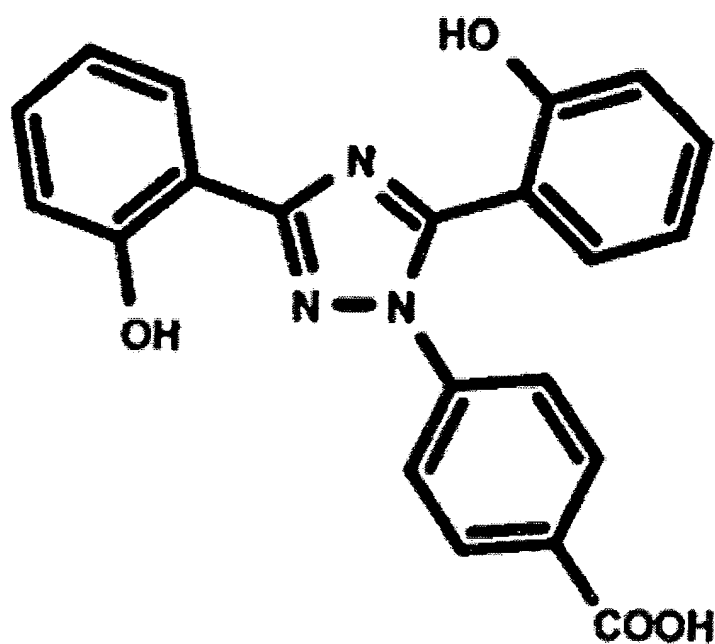
(d) formar o comprimido dispersível ao

(iv) comprimir a mistura obtida na etapa (iii), opcionalmente sob condição de lubrificação por pulverização.

25 9. Embalagem de medicamento que compreende os comprimidos dispersíveis, como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 8, juntamente com instruções para administração.

10. Comprimido dispersível obtenível pelo processo, como definido na reivindicação 8.

30 11. Uso de um comprimido dispersível como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 7 ou 9 e 10, para o tratamento ou prevenção da sobrecarga de ferro em anemias dependentes de transfusão.

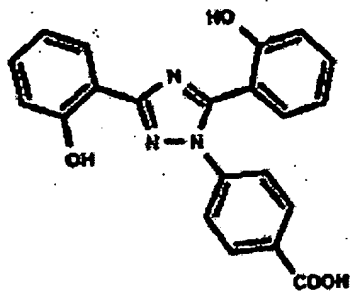


(I)

RESUMO

Patente de Invenção: "COMPRIMIDOS DISPERSÍVEIS COMPREENDENDO DEFERASIROX".

5 A presente invenção refere-se a um comprimido dispersível que compreende (a) Composto I da Fórmula (I)



(I)

ou um sal farmaceuticamente aceitável deste presente em uma quantidade de 42% a 65% por peso baseado no peso total do comprimido e (b) pelo menos um excipiente farmaceuticamente aceitável adequado para a preparação de comprimidos dispersíveis e para o processo de fabricar o dito comprimido dispersível.