



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0822206-1 B1



(22) Data do Depósito: 25/04/2008

(45) Data de Concessão: 19/03/2019

(54) Título: FORMULAÇÃO LÍQUIDA PARA DEFERIPRONA COM UM SABOR AGRADÁVEL.

(51) Int.Cl.: A61K 31/4422; A61K 9/08; A61P 39/04; A61K 47/38.

(73) Titular(es): APOTEX TECHNOLOGIES INC..

(72) Inventor(es): MICHAEL SPINO; ANITA HUI; CIHUA YANG; MOHAMMED N. KABIR.

(86) Pedido PCT: PCT CA2008000784 de 25/04/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/129592 de 29/10/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 25/10/2010

(57) Resumo: Formulação líquida para deferiprona com um sabor agradável. Uma formulação líquida farmacêutica oral compreendendo deferiprona e uma composição para disfarçar seu sabor, compreendendo a referida composição para disfarçar o sabor uma quantidade eficaz de um edulcorante (como, por exemplo, sucralose) por litro de composição líquida, uma quantidade eficaz de um adjuvante de espessamento e de suspensão (como, por exemplo, hidroxietil celulose) por litro de composição líquida, uma quantidade eficaz de um agente umectante (como, por exemplo, a glicerina) por litro de composição líquida e uma quantidade eficaz de, pelo menos, um agente aromatizante, sendo que uma forma final de essa formulação farmacêutica cujo sabor foi disfarçado se caracteriza por um sabor substancialmente agradável e não amargo.

Formulação líquida para deferiprona com um sabor agradável.**CAMPO DA INVENÇÃO**

Essa invenção se refere a novas composições de deferiprona líquida com um sabor disfarçado para administração oral.

5 ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os fármacos de administração oral são administrados aos pacientes em inúmeras formas de dosagem, nas quais se incluem as fórmulas sólidas, como, por exemplo, as cápsulas, os comprimidos alongados ou os comprimidos redondos, ou as fórmulas líquidas, como as soluções, os xaropes, as emulsões ou as
10 suspensões. Regra geral, os agentes ativos farmacêuticos administrados em formas de dosagem sólidas se destinam a ser engolidos inteiros. Por norma, o sabor desagradável do fármaco não é um problema quando se trata da formulação de formas de dosagem sólidas orais, uma vez que o sabor do agente ativo farmacêutico pode ser facilmente disfarçado com um revestimento exterior.

15 No entanto, crianças, pessoas de idade e muitas outras pessoas, incluindo pacientes com deficiência ou incapacidade, têm frequentemente problemas em engolir comprimidos ou cápsulas. Em essas situações, será desejável administrar o fármaco seja em uma forma sólida que o paciente possa chupar, seja em uma forma líquida. Para muitos pacientes, como, por exemplo, pacientes pediátricos e
20 geriátricos, é dada preferência a uma forma de dosagem oral líquida, em vez de uma forma de dosagem sólida para chupar. É dada preferência a uma forma de dosagem líquida para essa classe de pacientes devido à facilidade com que pode ser engolida. Por outro lado, os pacientes têm mais tendência para seguir seu regime terapêutico e tomar seus medicamentos se as dosagens forem mais fáceis de ingerir, de modo particular no
25 que se refere a produtos administrados em doses grandes, que exigem a administração de vários comprimidos ao mesmo tempo.

Algumas composições farmacêuticas líquidas formuladas para administração a pacientes pediátricos ou geriátricos são frequentemente preparadas esmagando uma forma de dosagem em comprimido de modo a se obter um pó, e
30 adicionando esse pó a um diluente. Mas uma formulação de esse tipo pode fazer com que parte do fármaco fique sem dissolver, afetando de esse modo a dose terapêutica do fármaco na composição. Além disso, o pó expõe o agente ativo farmacêutico de sabor desagradável, o que pode fazer com que o paciente não siga o regime terapêutico devido a seu sabor desagradável. Como facilmente se depreende, essas composições não são
35 práticas e podem dar azo a uma subdosagem ou a uma adesão deficiente ao regime terapêutico.

Um problema comum relacionado com a formulação, que está associado a formas de dosagem farmacêuticas líquidas (como, por exemplo,

soluções (incluindo xaropes ou suspensões) é o disfarçar do sabor desagradável que um agente ativo farmacêutico pode frequentemente ter quando administrado em uma forma de dosagem líquida. Muitos ingredientes ativos, como é o caso dos antibióticos, por exemplo, têm um sabor forte, desagradável e amargo. A deferiprona, de modo particular, tem um sabor extremamente amargo, como se pode constatar no Índice da Merck. Até essa data, as tentativas feitas com vista a se obter formulações de deferiprona líquidas aceitáveis e com um sabor agradável não foram bem sucedidas.

A Pfertec Limited, de Londres, em Inglaterra, tinha já preparado uma formulação de deferiprona líquida que nunca foi aprovada, mas que foi vendida, como fármaco de investigação, exclusivamente a médicos, para administração a pacientes de uma base de pacientes com indicação de seus nomes. O sabor de essa formulação era insuportavelmente desagradável. Não foram divulgados quaisquer detalhes sobre a composição de deferiprona líquida da Pfertec, mas comparações de sabor, levadas a cabo pelo requerente, revelaram que essa empresa não conseguiu produzir um produto com um sabor agradável para fins comerciais.

O estado da técnica revelou a utilização extensa de uma ou mais metodologias diferentes de aromatização combinadas para disfarçar o sabor amargo de fármacos. Assim, por exemplo, pode ser selecionado um sabor que complemente o sabor do preparado, ou, em alternativa, pode ser utilizado um sabor que seja mais intenso e mais forte que o do fármaco. É frequente serem utilizadas quantidades elevadas de agentes edulcorantes para anular o sabor amargo através de um sabor doce. Por outro lado, também é possível anestesiar as papilas gustativas com mentol ou sabores mentolados. Mas, regra geral, essas abordagens não são muito eficazes a disfarçar o sabor amargo de um fármaco, e, por outro lado, um sistema aromatizante que dá resultados com um fármaco muitas vezes não resulta com outro.

O estado da técnica também demonstra que pode se conseguir disfarçar o sabor através do aumento da viscosidade de preparados líquidos. A literatura de patentes divulga várias combinações de modificadores de viscosidade para disfarçar sabores. Assim, por exemplo, a patente norte-americana US 5 616 621 divulga preparados líquidos cujo sabor, alegadamente, foi disfarçado mediante o aumento de sua viscosidade com uma combinação de polietileno glicol e de carboximetilcelulose de sódio; e a patente norte-americana US 5 658 919 divulga o alegado disfarçar do sabor de uma suspensão de acetaminofeno mediante a utilização de um sistema de suspensão constituído por uma goma xantana e de uma mistura de polímeros celulósicos. Se presume que o aumento de viscosidade limita o contato do fármaco com a língua, presumivelmente através do retardamento da absorção de saliva pelo fármaco líquido viscoso, o que pode dar azo à diluição e à dissolução do fármaco cujo sabor é desagradável. Contudo, se trata de uma abordagem cujo êxito é apenas moderado no

que toca a reduzir o amargor, de modo especial em caso de doses elevadas de um fármaco. Apesar de o amargor poder ser reduzido no início, depois de o paciente engolir o fármaco a boca fica com um sabor amargo forte, uma vez que os preparados mais espessos são mais difíceis de engolir, pelo que deixam para trás uma certa quantidade residual de fármaco líquido viscoso na boca depois de serem engolidos. Esse sabor residual amargo se torna mais intenso quando o fármaco é administrado com água, devido à redução de viscosidade e diluição do fármaco líquido residual e à subsequente dissolução do fármaco na boca.

Foram tentadas inúmeras outras abordagens para resolver a questão do sabor desagradável de um fármaco em forma líquida. A patente norte-americana US 5730997 ilustra a utilização de um líquido hiperosmótico mediante o recurso a um derivado de açúcar e a um xarope de maltose para disfarçar o sabor. A patente norte-americana US 154 926 reivindica a redução do sabor amargo do xarope de acetaminofeno através da utilização de uma macromolécula solúvel em água com um álcool polihídrico e/ou um polímero de um álcool polihídrico com um peso molecular de 300–400. As patentes norte-americanas US 5763449 e 5962461 ensinam como utilizar uma combinação de povidona, polioliol C3–C6 e glicirrizinato amônico para disfarçar o sabor. O pedido de patente europeu EP 125858A1 divulga uma forma de atenuar o amargor de fármacos básicos através da combinação de propileno glicol com povidona e/ou copolividona.

No que se refere ao desenvolvimento de uma formulação agradável para um produto líquido de deferiprona, foram utilizadas várias abordagens sem êxito, resultando em um produto que não tinha um sabor muito mais agradável do que o produto da Pfertec. Assim, foram tomados diversos passos iterativos para ultrapassar a dificuldade sentida em desenvolver uma formulação líquida de deferiprona com um sabor agradável.

De essa forma, essa invenção tem por principal objetivo disponibilizar uma formulação de deferiprona líquida com um sabor agradável, utilizando uma composição para disfarçar o sabor especificamente dirigida ao sabor desagradável que a deferiprona deixa.

Outro objetivo de essa invenção é divulgar uma formulação de deferiprona líquida em que a composição destinada a disfarçar seu sabor contenha uma quantidade eficaz de sucralose para disfarçar o sabor e, opcionalmente, pelo menos um agente aromatizante.

Outros objetivos de essa invenção irão se tornar evidentes aos peritos em essa matéria quando analisarem o resumo de essa invenção que se segue, bem como a descrição mais detalhada das formas de realização preferenciais incluídas em esse pedido.

RESUMO DA INVENÇÃO

Essa invenção compreende uma formulação de deferiprona líquida de sabor agradável, disfarçando, basicamente, o sabor muito amargo e, além disso, desagradável, do fármaco deferiprona.

5 Essa invenção divulga uma formulação de deferiprona nova, aromatizada e cujo sabor foi disfarçado, pautando-se assim por um sabor agradável.

De acordo com um aspeto principal de essa invenção, é divulgada uma formulação líquida farmacêutica oral compreendendo deferiprona e uma composição para disfarçar seu sabor, compreendendo a referida composição para
10 disfarçar o sabor uma quantidade eficaz de um edulcorante (como, por exemplo, sucralose) por litro de composição líquida, uma quantidade eficaz de um adjuvante de espessamento e de suspensão (como, por exemplo, hidroxietil celulose) por litro de composição líquida, uma quantidade eficaz de um agente umectante (como, por exemplo, glicerina) por litro de composição líquida e uma quantidade eficaz de, pelo menos, um
15 agente aromatizante por litro de composição líquida, sendo que uma forma final de essa formulação farmacêutica cujo sabor foi disfarçado se caracteriza por um sabor substancialmente agradável e não amargo.

Em outra forma de realização de essa invenção é disponibilizada uma formulação de deferiprona líquida de sabor disfarçado e, por
20 conseguinte, agradável, em que a formulação destinada a disfarçar o sabor compreende também uma quantidade eficaz para disfarçar o sabor de um edulcorante artificial e, pelo menos, um agente aromatizante.

De preferência, esse agente aromatizante deverá ser selecionado do grupo constituído por agentes aromatizantes naturais, agentes
25 aromatizantes naturais com sabor a frutas, agentes aromatizantes artificiais, agentes aromatizantes artificiais com sabor a frutas, hortelã-pimenta, óleos de hortelã-pimenta e misturas dos mesmos. Apenas a título de exemplo, e sem impor qualquer limitação ao agente aromatizante a ser incorporado em essa formulação, o agente aromatizante pode ser selecionado entre um agente com sabor a cereja, a uva, a morango, a laranja
30 sanguínea, a melão, a banana e a baunilha com limão.

Em uma forma de realização, essa composição inclui mais de um agente aromatizante.

De preferência, o edulcorante deverá ser sucralose. Ainda mais preferencialmente, a sucralose deverá estar presente em uma quantidade
35 compreendida entre cerca de 5 gramas e cerca de 30 gramas por litro de composição.

Em outra forma de realização, essa formulação inclui ainda glicerina. De preferência, a quantidade de glicerina deverá estar compreendida entre cerca de 100 e cerca de 900 gramas por litro de composição.

Em ainda outra forma de realização, essa formulação inclui ainda hidroxietil celulose. De preferência, a quantidade de hidroxietil celulose deverá estar compreendida entre cerca de 0,5 e cerca de 3 gramas por litro de composição.

De preferência, a referida formulação farmacêutica líquida
5 deverá ter um pH compreendido entre cerca de 2,5 e cerca de 5.

Em uma forma de realização, a deferiprona está presente em uma quantidade que vai desde cerca de 20 e cerca de 200 gramas por litro de composição.

Em outra forma de realização, essa formulação inclui ainda
10 ácido hidrolórico concentrado para ajustar, de forma preferencial, o pH de essa formulação, devendo de preferência a quantidade de esse ácido estar compreendida entre 2,5 e 5,0.

O agente edulcorante poderá ser selecionado do grupo constituído por um edulcorante artificial de alta intensidade como, por exemplo, o
15 aspartame, a sucralose, a sacarina ou um edulcorante semelhante.

De preferência, o referido agente edulcorante deverá estar presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 3 por cento de peso.

Será dada maior preferência se a deferiprona estiver
20 presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 50 e cerca de 200 gramas por litro de composição.

De acordo com ainda outra forma de realização de essa invenção, é disponibilizada uma formulação farmacêutica líquida de sabor agradável compreendendo: cerca de 50 a 200 gramas de deferiprona por litro de formulação, cerca
25 de 15 gramas de sucralose por litro de formulação, cerca de 500 gramas de glicerina por litro de formulação, cerca de 1 grama de hidroxietil celulose por litro de formulação, cerca de 59 gramas de ácido hidrolórico concentrado por litro de formulação, cerca de 0,40 gramas de amarelo FD&C n.º 6 por litro de formulação, cerca de 2 gramas de agente aromatizante artificial com sabor a cereja por litro de formulação, cerca de 0,10 gramas
30 de óleo de hortelã-pimenta por litro de formulação e uma quantidade suficiente de água purificada para produzir 1 litro de formulação.

Em outra forma de realização, as referidas formulações podem ser utilizadas em condições de sobrecarga do coração, da mitocôndria ou do sistema nervoso central, incluindo o cérebro, com ferro.

35 DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

Os edulcorantes artificiais que podem ser utilizados em essa invenção incluem, sem qualquer tipo de limitação, o aspartame, a sacarina, o sódio de sacarina, a sucralose ou misturas de essas substâncias. A quantidade eficaz para

disfarçar o sabor de um edulcorante artificial é a quantidade que consegue disfarçar o sabor amargo da deferiprona e fazer com que a formulação farmacêutica líquida tenha um sabor agradável.

O aspartame é utilizado como um edulcorante de mesa, bem como em bebidas e em produtos alimentares, e também em preparados farmacêuticos e vitamínicos para incentivar sistemas de aromatização e para disfarçar algumas características de sabor mais desagradáveis. Comparativamente, o aspartame tem aproximadamente 180 a 200 vezes a capacidade edulcorante da sucrose. A quantidade eficaz do aspartame para disfarçar o sabor está compreendida entre os cerca de 0,01 e os cerca de 40 gramas por 100 mL.

A sacarina é utilizada para incentivar sistemas de aromatização e para disfarçar algumas características de sabor mais desagradáveis, e tem cerca de 500 vezes a capacidade edulcorante da sucrose. A quantidade eficaz da sacarina para disfarçar o sabor está compreendida entre os cerca de 0,1 e os cerca de 1 gramas por 100 mL.

O sódio de sacarina é consideravelmente mais solúvel em água do que a sacarina, é utilizado com mais frequência em formulações farmacêuticas e tem aproximadamente 300 vezes a capacidade edulcorante da sucrose. A quantidade eficaz de sódio de sacarina para disfarçar o sabor está compreendida entre os cerca de 0,06 e os cerca de 5 gramas por 100 mL.

A sucralose é caracterizada como sendo um hidrato de carbono triclorado intensamente doce, estruturalmente semelhante à sucrose e tendo aproximadamente 600 vezes a capacidade edulcorante da sucrose.

Chegou-se a conclusão de que as misturas de edulcorantes artificiais, como, por exemplo, uma relação de 10 partes para 1 parte, também têm propriedades edulcorantes sinérgicas e que melhoram as características do sabor de alguns produtos.

Uma forma de realização preferencial da formulação destinada a disfarçar o sabor compreende uma quantidade eficaz do edulcorante artificial sucralose para disfarçar o sabor. A quantidade de sucralose utilizada disfarça o sabor amargo da deferiprona.

De preferência, a quantidade eficaz de sucralose para disfarçar o sabor deverá estar compreendida entre os cerca de 0,05 e os cerca de 2,5 gramas por 100 mL. Ainda de maior preferência, a quantidade eficaz de sucralose para disfarçar o sabor deverá estar compreendida entre os cerca de 0,5 e os cerca de 3 gramas por 100 mL. E, a que é dada ainda maior preferência, a quantidade eficaz de sucralose para disfarçar o sabor deverá ser de cerca de 1 grama por 100 mL.

O agente aromatizante a ser utilizado deverá ser do tipo e

utilizado na quantidade pretendida para melhorar o sabor da formulação farmacêutica líquida destinada, de modo particular, a um dado tipo de consumidor. Os agentes aromatizantes que podem ser utilizados em essa invenção incluem, sem qualquer tipo de limitação, agentes aromatizantes naturais, agentes aromatizantes naturais com sabor a
5 fruta, agentes aromatizantes artificiais, agentes aromatizantes artificiais com sabor a fruta, intensificadores de sabor e misturas dos mesmos. Os agentes aromatizantes naturais, os agentes aromatizantes artificiais e as misturas dos mesmos incluem, sem qualquer tipo de limitação, a menta (como, por exemplo, a hortelã-pimenta ou a hortelã comum) e o mentol. Os agentes aromatizantes naturais com sabor a fruta, os agentes
10 aromatizantes artificiais com sabor a fruta e as misturas dos mesmos incluem, sem qualquer tipo de limitação, o agente aromatizante com sabor a cereja. Apenas a título de exemplo, e sem impor qualquer limitação ao agente aromatizante a ser incorporado em essa formulação, o agente aromatizante pode ser selecionado entre um agente com sabor a cereja, a uva, a morango, a laranja sanguínea, a melão, a banana e a baunilha
15 com limão. Apesar de, regra geral, os agentes aromatizantes serem integrados como um componente de menor importância na composição destinada a disfarçar o sabor, em quantidades eficazes para conferir um sabor agradável à formulação farmacêutica líquida, é dada preferência à adição de, pelo menos, um agente aromatizante, podendo, ao que é dada ainda maior preferência, ser utilizado mais de um agente aromatizante.

20 Outra forma de realização da composição destinada a disfarçar o sabor inclui também uma quantidade eficaz de um edulcorante artificial para disfarçar o sabor, pelo menos um agente aromatizante, um agente edulcorante opcional e um agente de eliminação do amargor opcional ou misturas dos mesmos.

Pode ainda, e opcionalmente, ser adicionado um
25 estabilizador do pH como, por exemplo, um ácido hidrolórico, à composição farmacêutica líquida com o sabor disfarçado da presente invenção para estabilizar seu pH e para prevenir o desenvolvimento de micróbios. A adição de ácido hidrolórico será vantajosa, na medida em que um pH mais baixo irá impedir o desenvolvimento de micróbios e contribuir para uma maior estabilidade do produto.

30 Poderão igualmente ser incorporados agentes corantes para conferir uma cor atraente à formulação farmacêutica líquida com o sabor disfarçado. Todos os peritos em essa matéria conhecem bem agentes corante adequados, sabendo também quais os que são considerados seguros para um consumo por seres humanos pelas autoridades regulatórias governamentais relevantes e quais os que evitam
35 incompatibilidades químicas com outros ingredientes.

A fim de ilustrar ainda melhor essa invenção e suas vantagens, são apresentados os exemplos específicos que se seguem, ficando claro que esses exemplos se destinam apenas ser ilustrativos, sem se revestirem de qualquer

caráter limitativo no que respeita ao âmbito de essa invenção.

Desenvolvimento da formulação – Base lógica subjacente à escolha da formulação

Foi desenvolvida uma solução oral de deferiprona com vista a facilitar a administração do ingrediente ativo a pacientes com sobrecarga sistêmica de ferro, como é o caso dos pacientes com talassemia dependente de transfusão ou dos pacientes com outras doenças que podem exigir um quelante oral do ferro, como, por exemplo, certas doenças neurodegenerativas, que também têm dificuldade em engolir comprimidos, de modo especial quando têm de lhes ser administrados vários comprimidos ao mesmo tempo.

A solução oral de deferiprona foi inicialmente desenvolvida para um estudo cruzado de biodisponibilidade relativa, de três vias, de dose única, aberto, de Fase I que comparava a administração de comprimidos de deferiprona com a administração de uma solução de deferiprona em jejum e sem ser em jejum a 15 pacientes saudáveis. Em esse estudo, a biodisponibilidade de três comprimidos de 500mg de deferiprona foi comparada com a biodisponibilidade de uma dose de 1500mg de uma solução oral de deferiprona.

A formulação inicial para o desenvolvimento da solução oral de deferiprona continha deferiprona, ácido hidrocloreto, glicerina, sódio de sacarina, óleo de hortelã-pimenta, um agente aromatizante do tipo bloqueador de amargor e água purificada. Em seguida foi adicionado hidroxietílico de celulose (de tipo H) a essa formulação para aumentar sua viscosidade, tornando assim mais fácil sua administração. Essa formulação foi utilizada no estudo.

Posteriormente, o sódio de sacarina e o aromatizante do tipo bloqueador de amargor utilizados na formulação da solução oral foram substituídos por sucralose e por um agente aromatizante artificial com sabor a cereja. Essa medida ajudou a melhorar o sabor do produto. Foi adicionado um agente corante, amarelo FD&C n.º 6, à formulação final para melhorar o aspecto do produto. O nível de glicerol foi ligeiramente reduzido. A formulação modificada foi utilizada para produzir o lote clínico para o estudo, no caso um estudo cruzado de biodisponibilidade, de duas vias, comparativo, aberto, aleatório, de Fase I que comparava uma solução oral de deferiprona com comprimidos de deferiprona administrados em condições de jejum a 42 sujeitos saudáveis. Além disso, essa formulação modificada também foi utilizada para produzir os lotes de estabilidade, sendo proposta para produção comercial futura.

Tabela 1 Descrição comparativa de formulações de solução oral de deferiprona

Ingrediente e padrão de qualidade	Composição (g/L)		
	F1 Formulação inicial para desenvolvimento)	F2	F3 proposta para produção comercial)

Deferiprona	100,00	100,00	100,00
Ácido hidrocloreto NF/EP	50,0	50,0	59,0
Glicerina EP	250,00	600,00	500,00
Hidroxiétilico de celulose Tipo H	Não utilizada	1,00	1,00
Sódio de sacarina USP	3,00	3,00	Não utilizada
Óleo de hortelã-pimenta	0,100	0,10	0,10
Agente aromatizante do tipo bloqueador de amargor	2,00	2,00	Não utilizada
Sucralose NF	Não utilizada	Não utilizada	15,0
Agente aromatizante artificial com sabor a cereja	Não utilizada	Não utilizada	2,00
Amarelo FD&C n.º 6	Não utilizada	Não utilizada	0,40
Água purificada USP	q.s. para o tamanho do lote	q.s. para o tamanho do lote	q.s. para o tamanho do lote

Foi realizado um estudo cruzado de biodisponibilidade, de duas vias, comparativo, aberto, aleatório, de Fase I que comparava uma solução oral de deferiprona com comprimidos de Ferriprox® (deferiprona) administrados em condições de jejum, tendo sido obtidos os resultados que se indicam em seguida. A formulação a ser comercializada foi utilizada para produzir o lote clínico para o estudo. No estudo foram testados uma solução oral de deferiprona e comprimidos de Ferriprox® (deferiprona) para determinar a bioequivalência da solução oral relativamente aos comprimidos em sujeitos saudáveis em condições de jejum. Chegou-se à conclusão de que as duas formulações eram bioequivalentes.

Ao se preparar uma formulação de sabor agradável, determinou-se que uma formulação de esse tipo só poderia ser obtida por meio de um estudo empírico. Assim sendo, foi levada a cabo uma série de estudos, que deram azo à definição de uma formulação preferencial para o tratamento de pacientes com talassemia. De esses estudos, o que mais se destacou é o que se passa a descrever em seguida. Seguidamente, foi desenvolvida uma formulação que utiliza uma concentração mais baixa e com uma cor diferente para tratar pacientes com doenças neurodegenerativas relacionadas com o ferro, sendo essa formulação também considerada como fazendo parte da invenção que aqui se descreve.

Com vista a determinar uma formulação que pudesse ser utilizada clinicamente, foram realizadas várias experiências utilizando uma multiplicidade de edulcorantes e de substâncias que disfarçam o sabor de uma solução oral de deferiprona amarga.

Teste de sabor:

Para decidir qual o sabor e o aroma mais adequado, foram levadas a cabo diversas experiências com um grupo de 7 voluntários de quem a composição das diferentes formulações foi ocultada.

5

Exercício n.º 1

Foram preparadas seis formulações diferentes de solução oral de deferiprona utilizando agentes aromatizantes artificiais diferentes, a saber, 1. com sabor a cereja, 2. com sabor a lima-limão, 3. com sabor a uva, 4. com sabor a morango, 5. com sabor a laranja sanguínea e 6. com sabor a baunilha com limão; todos os outros excipientes foram mantidos essencialmente iguais aos da formulação original apresentada.

10

1. As amostras foram aleatorizadas e foi-lhes atribuído um número de amostra de 1 a 6.

2. Foram utilizadas colheres de plástico separadas para cada amostra.

15

3. Foi fornecida uma lista aleatorizada e individualizada de teste de amostras.

4. Foi fornecida uma folha de classificação do sabor e da tolerabilidade de esse sabor.

5. Foi fornecida água para lavar a boca após cada teste, sendo essa água, depois de lavada a boca, cuspidada para um recipiente.

20

6. Os participantes saborearam e engoliram uma amostra de cada formulação, de acordo com as listas individualizadas.

7. A sequência de teste foi diferente para cada sujeito, a fim de minimizar a influência da ordem nos resultados.

25

8. Depois de cada prova, os participantes classificaram o produto de sua eleição utilizando uma escala de 1 a 10, em que 1 correspondeu ao valor menos aceitável e 10 correspondeu ao valor mais aceitável.

Exercício n.º 2:

O sabor selecionado foi o sabor a cereja. No entanto, houve necessidade de tornar o sabor da formulação ainda mais agradável. Foi utilizada uma concentração diferente de edulcorante e foi preparado um outro conjunto de cinco formulações, mantendo todos os excipientes iguais com exceção das diferentes concentrações de edulcorantes que enumeramos em seguida:

30

Formulação n.º 1 Sódio de sacarina 6g/L

Formulação n.º 2 Sódio de sacarina 6g/L + NaCl (0,9%)

35

Formulação n.º 3 Sódio de sacarina 0,5g/L + Acesulfoma K 4,70g/L

Formulação n.º 4 Sódio de sacarina 1,5g/L + D-Fructose 180,6g/L

Formulação n.º 5 Sódio de sacarina 3g/L

suas reações, comentários ou linguagem corporal, os testes foram realizados separadamente.

O sabor da nossa solução demonstrou ser muito melhor tolerada do que o sabor do produto da Pfertec, uma formulação líquida de deferiprona utilizada como uma referência inaceitável para efeitos de comparação. As tabelas que se seguem fornecem os detalhes do desenvolvimento do produto.

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

NOME: Solução oral de deferiprona (EUA/Can)		N.º DO LOTE:
POTÊNCIA: 100 mg/mL	TAMANHO DO LOTE: 1 L	CÓDIGO PRODUTO:

ITEM	N.º MATERIA	QTDE/L
Deferiprona	L	100,00g
Glicerina USP	35158	600,00g
Ácido hidrolórico NF/EP	35162	50mL
Hidroxietílico de celulose NF de tipo H	35163	1,00g
Sódio de sacarina USP	35292	3,00g
Óleo de hortelã-pimenta	35264	0,10g
Agente aromatizante do tipo bloqueador de amargor e água purificada	207184	2,00g
Sabor artificial a cereja	35009	2,00g
Água purificada USP/EP	35244	q.s para 1 L

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

Procedimento de formulação a granel

NOME: Solução oral de deferiprona (UE)		N.º DO LOTE:	
POTÊNCIA: 100 mg/mL	TAMANHO DO LOTE: 1 L	CÓDIGO 1863 (EU)	PRODUTO:
EMBALAGEM:		N.º EXPT.: f3 (12-F2)	

DESCRIÇÃO: Uma solução transparente, ligeiramente amarelada, aromatizada com um aromatizante com sabor a cereja e a hortelã-pimenta

ITEM	N.º MATERIAL	QTDE/L	QTDE/LOTE
Deferiprona		100,00g	100,00g
Glicerina USP	35158	500,00g	500,00g
Ácido hidrocloreto NF/EP	35162	50mL	50mL
Hidroxietílico de celulose NF Tipo H	35163	1,00g	1,00g
Sucralose NF	226796	15,00g	15,00g
Sabor artificial a cereja	35009	2,00g	2,00g
Óleo de hortelã-pimenta	35264	0,10g	0,10g
Água purificada USP/EP	35244	q.s para 1 L	q.s para 1 L

A solução oral de deferiprona contém os seguintes excipientes:

Hidroxietílico de celulose do tipo HX EP

5 Esse excipiente tem uma função dupla na formulação da solução oral de deferiprona, atuando como um espessante e como um adjuvante de suspensão. Esse excipiente é utilizado em produtos farmacêuticos de administração tópica e oral como um ingrediente inerte. É incorporado em essa formulação em uma proporção de 0,1% de peso por volume. Esse excipiente se dissolve facilmente em água,
10 dando origem a uma solução transparente, suave e não tixotrópica. Pauta-se por uma compatibilidade excelente com um grande número de ingredientes.

Glicerol EP

15 Esse excipiente tem uma função dupla na formulação da solução oral de deferiprona, atuando como um umectante e como um agente edulcorante. Enquanto um umectante, o glicerol promove a retenção da umidade. Enquanto um agente edulcorante, confere um sabor agradável em associação com a sucralose NF, o aromatizante com sabor de cereja e o óleo de hortelã-pimenta. Em formulações farmacêuticas líquidas, o glicerol é adicionado em concentrações superiores a 20% para atuar como um agente de preservação. Em essa formulação, esse excipiente
20 é incorporado em uma proporção de 50% de peso por volume, que adiciona textura ao produto, fazendo com que seja mais fácil aos pacientes engoli-lo.

Sucralose NF

Se trata de um excipiente que atua como um agente edulcorante. É incorporado em essa formulação em uma proporção de 1,5% de peso por volume. A sucralose é amplamente utilizada na indústria alimentar como um edulcorante não nutritivo, de alta intensidade, cerca de 600 vezes mais doce que o açúcar. A sucralose não se decompõe no organismo humano; além disso, não contém calorias e não promove o apodrecimento dos dentes.

Agente aromatizante artificial com sabor a cereja

Se trata de um excipiente que atua como um agente aromatizante; é incorporado na formulação em uma proporção de 0,2% de peso por volume. Sua presença se destina a tornar o sabor da solução oral mais agradável.

Ácido hidrolórico NF/EP

Se trata de um excipiente que atua como um agente acidificante; é incorporado na formulação em uma proporção de 5,9% de peso por volume.

Óleo de hortelã-pimenta

Se trata de um excipiente que atua como um agente aromatizante; é incorporado na formulação em uma proporção de 0,01% de peso por volume. Sua presença se destina a tornar o sabor da solução oral mais agradável.

Amarelo FD & C n.º 6

Se trata de um excipiente que atua como um agente corante; é incorporado na formulação em uma proporção de 0,04 % de peso por volume.

Procedimento de formulação a granel

ITEM	N.º MATERIAL	QTDE/L	QTDE/LOTE
Deferiprona		100,00 g	100,00 g
Glicerina USP	35158	500,00 g	500,00 g
Ácido hidrolórico NF/EP	35162	50 mL	50 mL
Hidroxietílico de celulose NF Tipo H	35163	1,00 g	1,00 g
Sucralose NF	226796	15,00 g	15,00 g
Sabor artificial a cereja	35009	2,00 g	2,00 g
Óleo de hortelã-pimenta	35264	0,10 g	0,10 g

F D & C Yellow No. 6 (#10-21-DA-4415)	35285	0,4 g	0,4 g
Água purificada USP/EP	35244	q.s para 1 L	q.s para 1 L

DESENVOLVIMENTO FARMACÊUTICO

Procedimento de formulação a granel

PROCEDIMENTO:

1. Colocar em um recipiente cerca de 30% do tamanho do lote de água purificada USP/EP. Começar a aquecer e a misturar com uma unidade misturadora de pás até ser formado um vórtice. Enquanto o aquecimento e a mistura têm lugar, adicionar lentamente hidroxietílico de celulose NF do tipo H ao recipiente e misturar até dissolver (20 min.).
Velocidade de rotação indicada 588 rpm
2. Deixar arrefecer até uma temperatura superior à temperatura ambiente. Ao misturar, adicionar glicerina USP ao recipiente mencionado acima e misturar até obter uma solução uniforme (5 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
3. Durante a mistura, adicionar deferiprona à mistura mencionada acima e misturar até obter uma dispersão uniforme (10 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
4. Durante a mistura, adicionar ácido hidrocloreto NF/EP à mistura acima e misturar até obter uma solução transparente (10 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
5. Durante a mistura, adicionar sucralose NF/EP à mistura acima e misturar até essa substância se dissolver (12 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
6. Durante a mistura, adicionar óleo de hortelã-pimenta e um agente aromatizante artificial com sabor a cereja à mistura acima e misturar (10 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
7. Dissolver o amarelo FD & C No. 6 (n.º 10-21-DA-4415) em 2% do tamanho do lote de água purificada USP/EP, e misturar com um misturador magnético.
8. Ao misturar a solução obtida no passo 6, adicionar a solução corante do passo 7 ao passo 6.
9. Adicionar água purificada USP/EP à solução obtida no passo 8 até obter o tamanho de lote final. Misturar muito bem (5 min.).
Velocidade de rotação indicada 653 rpm
10. Verificar o pH do granel final (esse pH deverá estar compreendido entre 2,8 e 3,0)
Poderá ou não ser adicionado um agente de preservação a essa formulação. No exemplo que se descreve em seguida foram utilizados

metilparabeno NF e propilparabeno NF para avaliar o valor de um agente de preservação na formulação final. Podem também ser utilizados outros agentes de preservação, conquanto esses agentes de preservação sejam selecionados prestando a devida atenção ao seu impacto nas outras qualidades da formulação.

5 **PREPARAÇÃO DE SOLUÇÃO MÃE DE AGENTES DE PRESERVAÇÃO:**

Deite 23,9g de água purificada USP/EP em um recipiente adequado, previamente tarado, e aqueça-a até uma temperatura de 80°C a 90°C; em seguida, adicione 1,00 g de metilparabeno NF e 0,10g de propilparabeno NF. Misture muito bem, até tudo ficar bem dissolvido. Utilize essa solução mãe no passo n.º 8, da seguinte forma: **Nota: O peso da solução mãe deverá ser equivalente a 25,0g.**

N.º de peça	Quantidade de solução mãe a ser adicionada	% de reivindicação do rótulo	Metilparabeno NF	Propilparabeno NF
1	1,0 g	20 %	0,04 g	0,004 g
2	2,0 g	40 %	0,08 g	0,008 g
3	3,0 g	60 %	0,12 g	0,012 g
4	4,0 g	80 %	0,16 g	0,016 g
5	5,0 g	100 %	0,2 g	0,02 g

PROCEDIMENTO:

1. Deitar cerca de 30% do tamanho do lote de água purificada USP/EP em um recipiente adequado e começar a aquecer até uma temperatura de 80°C a 90°C; misturar com um misturador de pás. Continuando a misturar e a marinar a temperatura, adicionar lentamente hidroxietílico de celulose NF do tipo H e misturar até ficar dissolvido.
2. Deixar arrefecer até uma temperatura superior à temperatura ambiente. Durante a mistura, adicionar glicerina USP ao recipiente mencionado acima e misturar até obter uma solução uniforme.
3. Durante a mistura, adicionar deferiprona à mistura mencionada acima e misturar até obter uma dispersão uniforme.
4. Durante a mistura, adicionar ácido hidrocloreto NF/EP à mistura acima e misturar até obter uma solução transparente.
5. Durante a mistura, adicionar sucralose NF/EP à mistura acima e misturar até essa substância se dissolver.
6. Durante a mistura, adicionar óleo de hortelã-pimenta e um agente aromatizante artificial com sabor a cereja à mistura acima e misturar até uniformizar a mistura.
7. Dissolver o amarelo FD & C No. 6 (n.º 10-21-DA-4415) em 2% do tamanho do lote de água purificada USP/EP, e misturar com um misturador magnético.
8. Dividir o granel acima em 5 partes iguais de peso. Adicionar a cada uma das

partes a quantidade proposta de solução mãe (consultar acima para saber que quantidade de solução mãe deve ser adicionada) para obter o teor de agentes de preservação reivindicado no rótulo. Registrar conforme especificado.

9. Adicionar água purificada USP/EP para que o volume de cada uma das partes acima corresponda a 200mL. Misturar muito bem cada parte, até ficar uniforme.

10. Verificar o pH do granel final (esse pH deverá estar compreendido entre 2,8 e 3,0)

A tolerabilidade, a segurança e a eficácia de nossa formulação líquida de deferiprona foram avaliadas em um estudo aberto, multinacional, abrangendo um universo de 100 pacientes pediátricos com sobrecarga de ferro (com idade ≤ 10 anos), com anemias dependentes de transfusão. A deferiprona foi administrada em uma formulação especial para disfarçar seu sabor, semelhante à descrita aqui, utilizando uma concentração de 100 mg/mL em uma dose diária total de 50 mg/kg, dividida em 3 doses, durante as primeiras 2 semanas, tendo seguidamente sido aumentada para uma dose diária total de 75 mg/kg ou de 100 mg/kg/dia, se necessário. A solução oral foi bem tolerada por todas as crianças e não foram registradas quaisquer reações adversas inesperadas. De fato, os dados sugerem que se registrou uma menor incidência de reações adversas gastrointestinais (vômitos: 6% dos pacientes; dor abdominal = 3%, não tendo havido quaisquer queixas de náusea) do que a registrada com a formulação de comprimido de deferiprona (náusea= 16% dos pacientes; vômitos = 13%; dor abdominal = 14%) em estudos anteriores.

Podem ser introduzidas inúmeras modificações na forma de realização preferencial de essa invenção sem, com elas, se registrar um desvio em relação a seu âmbito. Considera-se que todo o teor de esse pedido de patente deve ser entendido como sendo ilustrativo de essa invenção, mas sem, de qualquer forma, lhe impor qualquer limitação.

Reivindicações

1. Formulação líquida farmacêutica oral **caracterizada** pelo fato de compreender deferiprona numa concentração de cerca de 20 gramas a cerca de 200 gramas por litro de formulação líquida e uma composição para disfarçar seu sabor, a dita composição de disfarçar seu sabor compreende:

- um edulcorante selecionado do grupo consistindo de aspartame, sacarina, sacarina sódica, sucralose e as suas misturas, numa concentração de cerca de 0,1 gramas a cerca de 400 gramas;
- hidróxietil celulose como adjuvante de espessamento e de suspensão numa concentração de cerca de 0,5 gramas a cerca de 3,0 gramas por litro de formulação líquida;
- glicerina como umectante numa quantidade de cerca de 100 gramas a cerca de 900 gramas por litro de formulação líquida; e
- pelo menos um agente aromatizante é selecionado do grupo constituído por agentes aromatizantes naturais, agentes aromatizantes naturais com sabor a frutas, agentes aromatizantes artificiais, agentes aromatizantes artificiais com sabor a frutas, hortelã-pimenta, óleos de hortelã-pimenta e misturas dos mesmos;

em que o restante da formulação líquida é água purificada, e em que uma forma final de essa formulação farmacêutica líquida oral se caracteriza por um sabor substancialmente agradável e não amargo.

2. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** por o agente aromatizante ser selecionado do grupo que consiste em cereja, uva, morango, laranja sanguínea, melão, banana e baunilha cítrica, e suas misturas.

3. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que também compreende mais de um agente aromatizante.

4. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o edulcorante é a sucralose.

5. Formulação, de acordo com a da reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a sucralose está presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 5 gramas e cerca de 30 gramas por litro de composição.

6. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a referida composição farmacêutica líquida tem um pH compreendido entre cerca de 2,5 e cerca de 5,0.

7. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade de glicerina é de 500 gramas por litro de

composição.

8. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a quantidade de hidroxietil celulose é de 1,0 grama por litro de composição.

9. Formulação, de acordo com a reivindicação 6, **caracterizada** pelo fato de que compreende também ácido hidrocloreto concentrado.

10. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o referido agente aromatizante é selecionado do grupo constituído por aspartame, sucralose e sacarina.

11. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que o referido agente edulcorante está presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 0,1 e cerca de 3 por cento de peso.

12. Formulação, de acordo com a reivindicação 1, **caracterizada** pelo fato de que a deferiprona está presente em uma quantidade compreendida entre cerca de 50 gramas e cerca de 200 gramas por litro de composição.

13. Formulação, de acordo com a reivindicação 2, **caracterizada** pelo fato de que o agente aromatizante compreende também um agente aromatizante artificial com sabor a cereja.

14. Formulação, de acordo com a reivindicação 13, **caracterizada** pelo fato de que é adicionado óleo de hortelã-pimenta como um agente aromatizante adicional.

15. Formulação farmacêutica líquida de sabor agradável, **caracterizada** pelo fato de que compreende: cerca de 50 a 200 gramas de deferiprona por litro de formulação, cerca de 15 gramas de sucralose por litro de formulação, cerca de 500 gramas de glicerina por litro de formulação, cerca de 1 grama de hidroxietil celulose por litro de formulação, cerca de 59 gramas de ácido hidrocloreto concentrado por litro de formulação, cerca de 0,40 gramas de amarelo FD & C n.º 6 por litro de formulação, cerca de 2 gramas de agente aromatizante artificial com sabor a cereja por litro de formulação, cerca de 0,10 gramas de óleo de hortelã-pimenta por litro de formulação e uma quantidade suficiente de água purificada para produzir 1 litro de formulação.

16. Formulação, de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 15, **caracterizada** pelo fato de que a referida composição é utilizada em condições de sobrecarga do coração, da mitocôndria ou do sistema nervoso central, incluindo o cérebro, com ferro.