



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

**(21) PI 0714882-8 A2**



(22) Data de Depósito: 20/07/2007  
(43) Data da Publicação: 21/05/2013  
(RPI 2211)

**(51) Int.Cl.:**  
**A01N 37/00**  
**A61K 31/19**

**(54) Título:** COMPOSIÇÃO LÍQUIDA DE ACETATO DE CÁLCIO E USO DE UMA SOLUÇÃO AQUOSA QUE COMPREENDE ENTRE CERCA DE 7% (P/V) E CERCA DE 21% (P/V) DE ACETATO DE CÁLCIO

**(57) Resumo:** COMPOSIÇÃO LÍQUIDA DE ACETATO DE CÁLCIO E USO DE UMA SOLUÇÃO AQUOSA QUE COMPREENDE ENTRE CERCA DE 7% (PN) E CERCA DE 21% (PN) DE ACETATO DE CÁLCIO. A presente invenção refere-se a uma composição líquida de acetato de cálcio, edulcorante e agente mascarante de sabor. Além disso, a invenção fornece um método para reter fósforo no trato gastrointestinal de um indivíduo, administrando ao indivíduo uma solução aquosa de pelo menos acetato de cálcio.

**(30) Prioridade Unionista:** 21/07/2006 US 60/832,093

**(73) Titular(es):** Lyne Laboratories

**(72) Inventor(es):** Stephen C. Tarallo

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

**(86) Pedido Internacional:** PCT US2007016415 de 20/07/2007

**(87) Publicação Internacional:** WO 2008/011126 de 24/01/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**COMPOSIÇÃO LÍQUIDA DE ACETATO DE CÁLCIO E USO DE UMA SOLUÇÃO AQUOSA QUE COMPREENDE ENTRE CERCA DE 7% (P/V) E CERCA DE 21% (P/V) DE ACETATO DE CÁLCIO**".

5 Este pedido de patente reivindica prioridade para o pedido de patente nº de série US 60/832.093, depositado em 21 de julho de 2006, que é aqui incorporado como referência em sua totalidade.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

10 Um foco importante dos esforços de pesquisa e desenvolvimento na indústria farmacêutica é sobre a formulação de composições farmacêuticas orais aceitáveis. Mais particularmente, estes esforços se concentram sobre a fabricação de produtos farmacêuticos orais que são palatáveis para o consumidor. A principal preocupação dos fabricantes farmacêuticos nesta área é o desenvolvimento de fármacos que são tanto palatáveis como eficazes. A importância destes esforços de pesquisa é maior quando os produtos farmacêuticos  
15 em questão são intencionados para melhorar uma condição médica de um paciente ou aliviar seus sintomas em casos de enfermidade terminal. As doenças renais, tais como a insuficiência renal, são exemplos de tais enfermidades.

20 Em casos de insuficiência renal crônica, a hiperfosfatemia, ou retenção excessiva de fósforo, desempenha um papel importante no desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário e osteodistrofia. Antiácidos ou medicações prescritas são usados comumente para controlar ou prevenir hiperfosfatemia, ligando-se ao fósforo da dieta, e assim sendo, impedindo sua absorção no trato gastrointestinal.

25 Os aglutinantes de fósforo se ligam ao fósforo na forma de um íon de fósforo dentro do estômago e intestinos. Acredita-se que este processo resulte de uma reação química entre o fósforo da dieta e o cátion presente no composto aglutinante. A reação causa a formação de compostos de fosfato insolúveis, e assim sendo, não absorvíveis. O cátion em alguns aglutinantes de fósforo é alumínio ou cálcio. Apesar da sua capacidade de se  
30 ligar ao fósforo, grandes quantidades de antiácidos devem ser ingeridas durante um longo período de tempo para que eles sejam eficazes. Portanto, o tamanho da dosagem e a palatabilidade são particularmente importantes

para pacientes com doença renal crônica.

As medicações prescritas tipicamente eficazes em controlar ou prevenir a hiperfosfatemia incluem acetato de cálcio. O tratamento com acetato de cálcio é um dos métodos mais eficazes para controlar doença renal crônica. Quando administrado por via oral, o acetato de cálcio é mais eficaz do que qualquer outro aglutinante que contém cálcio para ligar fósforo. Usado isoladamente ou em combinação com outros materiais, o acetato de cálcio se liga ao fósforo no trato gastrointestinal e reduz a porcentagem de fósforo consumida (isto é, de uma dada "dose" de fósforo), que é absorvida dentro da corrente sanguínea. Este composto é mais eficaz em reduzir a absorção de fósforo quando ele é administrado perto da hora do consumo de alimentos. Apesar destes benefícios, os tratamentos com acetato de cálcio conhecidos até agora nessas técnicas não foram sem suas desvantagens.

O acetato de cálcio é um sólido, e até agora, ele é formulado em várias formas de dosagem sólidas, tais como pílulas e comprimidos. Vide, por exemplo, patentes n<sup>os</sup> US 6.875.445, 4.870.105 e 6.576.665. Entretanto, as formas de dosagem de acetato de cálcio apresentam um dilema clínico duplo, particularmente em pacientes em diálise, que são uma população de pacientes significativa tratada com acetato de cálcio. Por um lado, os pacientes em diálise que podem sofrer de doenças renais tais como doença renal em estágio terminal, acham estas formas de dosagem orais difíceis de engolir devido ao seu tamanho volumoso. A dificuldade é exacerbada porque esses pacientes precisam consumir altas dosagens de acetato de cálcio, e conseqüentemente, eles precisam engolir muitas pílulas. Adicionalmente, como mencionado acima, esses pacientes precisam consumir as pílulas antes das refeições. Uma terceira e igualmente indesejável característica do acetato de cálcio é que ele tem um sabor amargo repugnante que é desagradável para o palato e difícil de mascarar. Devido ao fato de que as formas de dosagem sólidas de acetato de cálcio devem ser capazes de se desintegrarem no intestino, o consumo oral de pílulas de acetato de cálcio formuladas para atingir este objetivo frequentemente deixam partículas de acetato de cálcio na boca dos pacientes, partículas estas que deixam um sabor ruim

característico.

Por outro lado, o acetato de cálcio é solúvel em água, e as formulações líquidas de acetato de cálcio poderiam ser cogitadas para aliviar as desvantagens supramencionadas de formas de dosagem sólidas do fármaco. Entretanto, as soluções de acetato de cálcio são muitas vezes mais fortemente repugnantes para o palato do que as formas de dosagem sólidas. Adicionalmente, é muito difícil mascarar o sabor de acetato de cálcio solubilizado. Além disso, os pacientes em diálise ficam restritos a uma ingestão limitada de fluidos, e as formas de dosagem líquidas, portanto, poderiam complicar ainda mais os esquemas de tratamento dos pacientes.

Conseqüentemente, apesar dos benefícios evidentes de tratamentos baseados em acetato de cálcio, os pacientes tipicamente deixarão de tomar as doses apropriadas do seu medicamento, ou eles trocarão por antiácidos como uma alternativa a estas medicações não palatáveis difíceis de engolir. Os inventores desconhecem qualquer formulação líquida de acetato de cálcio que possa superar as desvantagens de formas de dosagem sólidas e simultaneamente evite os riscos supramencionados de formulações líquidas. Estas considerações evidenciam, assim, uma necessidade nessas técnicas de se obter formulações líquidas de acetato de cálcio que mascaram o sabor desagradável, e são ainda tão limitadas em volume de modo a serem eficazes em tratar pacientes com doença renal que estão se submetendo a tratamento por diálise.

#### SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção satisfaz esta necessidade e outras, fornecendo, em uma modalidade, uma composição farmacêutica líquida que compreende uma solução aquosa de pelo menos acetato de cálcio, pelo menos um poliol, pelo menos um edulcorante, e pelo menos um agente mascarante de sabor. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 7%, 8%, 9%, 10%, 11%, 12%, 13%, 14%, 15%, 16%, 17%, 18%, 19%, 20% ou 21% de acetato de cálcio (p/v). Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 13-15%, 12-16%, ou 11-17% de acetato de cálcio (p/v); e em outras modalidades, a composição líquida com-

preende cerca de 14% ou 14,3% de acetato de cálcio (p/v). Em ainda outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 2%, 3%, 4%, 5%, ou 6% de acetato de cálcio (p/v).

Em uma modalidade, cinco mililitros (mL) da composição inventiva fornecem 710 miligramas (mg) de acetato de cálcio hidratado; em outra modalidade, 5 mL da composição inventiva fornecem cerca de 667 mg de acetato de cálcio anidro. Em outras modalidades, a composição inventiva fornece cerca de 5-200 miliequivalentes de cálcio por 5 mL de composição. Em outras modalidades, a composição inventiva fornece cerca de 169 mg de cálcio por 5 mL. Em outras modalidades, a composição inventiva fornece cerca de 8 ou cerca de 8,45 miliequivalentes de cálcio por 5 mL.

Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 20% (p/v) a cerca de 50% (p/v) de poliol (conhecido também como álcool de açúcar), ou cerca de 15% (p/v) a cerca de 50% (p/v) de poliol. Os polióis exemplificativos que podem ser usados nas composições inventivas incluem sorbitol, xilitol, maltitol, glicerina, propilenoglicol, eritritol, e combinações deles. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 15% (p/v) a cerca de 40% (p/v) de sorbitol, ou 15% (p/v) a cerca de 25% (p/v) de sorbitol, ou cerca de 16% (p/v) a cerca de 26% (p/v) de sorbitol, ou cerca de 18% (p/v) a cerca de 24% (p/v) de sorbitol, e em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 21% (p/v) de sorbitol. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 15% (p/v) a cerca de 40% (p/v) de uma combinação de sorbitol e maltitol. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 15% (p/v) a 25% (p/v) de maltitol, e em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 20% (p/v) de maltitol. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 1% (p/v) a cerca de 25% (p/v) de glicerina, e em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 5% (p/v) de glicerina. Em outras modalidades, a composição líquida compreende cerca de 1,5% a cerca de 2,5% de propilenoglicol (p/v).

Em outras modalidades, o edulcorante da composição líquida é um edulcorante artificial (conhecido também como um "edulcorante de alta

intensidade"). Os edulcorantes artificiais exemplificativos incluem sucralose, acessulfame potássico, aspartame, e as sacarinas. Em outras modalidades, o edulcorante artificial é selecionado entre sucralose e sacarina. Em outras modalidades, a sucralose está presente em uma concentração de cerca de 0,35% (p/v); em outras modalidades, a concentração de sucralose é entre 5 0,1% (p/v) e cerca de 0,8% (p/v). Em outras modalidades, a concentração de sacarina é cerca de 0,05% (p/v) a cerca de 0,25% (p/v) ou 0,2% (p/v) a cerca de 0,8% (p/v), e em outras modalidades, a concentração de sacarina é cerca de 0,15% (p/v).

10 Um agente mascarante de sabor apropriado para uso na composição inventiva é glicirrizinato de amônio (Magnasweet). Em certas modalidades da invenção, o glicirrizinato de amônio está presente na composição em uma concentração de cerca de 0,05% (p/v) a cerca de 0,3% (p/v), e em outras modalidades, o glicirrizinato de amônio está presente na composição em uma concentração de cerca de 0,2% (p/v) a cerca de 0,8% (p/v). Em outras modalidades, o glicirrizinato de amônio está presente na composição em 15 uma concentração de cerca de 0,25 (p/v).

A composição inventiva pode conter também um agente flavorizante; os agentes flavorizantes apropriados incluem sabor de baga, sabor de 20 cerveja preta, sabor de creme, sabor de chocolate, sabor de hortelã-pimenta, sabor de hortelã-comum e sabor de pírola, e combinações deles. Os agentes flavorizantes de bagas apropriados incluem cereja preta, morango, mirtilo, framboesa, e similares. Estão incluídos os assim denominados agentes flavorizantes "artificiais" e "naturais". A composição inventiva pode conter também um ou mais conservantes; os conservantes apropriados incluem metilparabeno, propilparabeno, ácido sórbico, benzoato de sódio, sorbato de potássio e combinações deles. 25

A composição inventiva pode conter também Povidona. Em algumas modalidades, a composição compreende cerca de 0,5% (p/v) a 1,0% 30 (p/v) de Povidona, e em outras modalidades, a composição compreende cerca de 0,75% (p/v) de Povidona. Em outras modalidades, a composição compreende menos do que cerca de 5% (p/v), ou menos do que cerca de

4% (p/v), ou menos do que cerca de 3% (p/v), ou menos do que cerca de 2% (p/v), ou menos do que cerca de 1% (p/v) de Povidona. Uma Povidona exemplificativa que pode ser usada nas composições inventivas é Povidona 25.

5                    Em outras modalidades, as composições de acetato de cálcio descritas acima não contêm um ou mais entre os seguintes ingredientes: sal de magnésio, compostos de cálcio/peptídeos (por exemplo, os assim denominados CPP-cálcio), ou poli(vinil-pirrolidona) (conhecida também como "PVP" e "Povidona").

10                    Em uma modalidade, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 7-21% (p/v) de acetato de cálcio, sorbitol, glicerina, glicirrizinato de amônio, e sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol. Tal composição pode compreender ainda propilenoglicol, metilparaben, e propilparaben.

15                    Em uma modalidade, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 14,3% (p/v) de acetato de cálcio, cerca de 21% (p/v) de sorbitol, cerca de 5% (p/v) de glicerina, cerca de 0,25% (p/v) de glicirrizinato de monoamônio, e cerca de 0,35% (p/v) de sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol (a quantidade exemplificativa de cada agente flavorizante é 0,2% (p/v)). Tal composição  
20                    pode compreender ainda propilenoglicol (a concentração exemplificativa é 2% (p/v)), metilparaben (a concentração exemplificativa é 0,05% (p/v)) e propilparaben (a concentração exemplificativa é 0,005% (p/v)). Em outras modalidades, as quantidades de sabor de cereja preta e mentol são as necessárias e suficientes.  
25

                      Em uma modalidade preferida, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 7-21% (p/v) de acetato de cálcio, sorbitol, glicerina, glicirrizinato de amônio, e sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol. Tal composição pode compreender ainda propilenoglicol, Povidona, e metilparaben.  
30

                      Em uma modalidade preferida, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 14,3% (p/v) de acetato de cálcio, cerca de 21% (p/v)

de sorbitol, cerca de 5% (p/v) de glicerina, cerca de 0,25% (p/v) de glicirrizinato de amônio, e cerca de 0,35% (p/v) de sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol (a quantidade exemplificativa de cada agente flavorizante é 0,2% (p/v)). Tal composição  
5 pode compreender ainda propilenoglicol (a concentração exemplificativa é 2% (p/v)), metilparaben (a concentração exemplificativa é 0,2% (p/v)), e Povidona (a quantidade exemplificativa é 0,75% (p/v)). Em outras modalidades, as quantidades de sabor de cereja preta e mentol são as necessárias e suficientes.

10 Em uma modalidade preferida, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 7-21% (p/v) de acetato de cálcio, maltitol, glicerina, glicirrizinato de amônio, e sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol. Tal composição pode compreender ainda propilenoglicol, Povidona, e metilparaben.

15 Em uma modalidade preferida, a composição aquosa inventiva compreende cerca de 14,3% (p/v) de acetato de cálcio, cerca de 20% (p/v) de maltitol, cerca de 5% (p/v) de glicerina, cerca de 0,25% (p/v) de glicirrizinato de amônio, e cerca de 0,35% (p/v) de sucralose. Tal composição pode compreender ainda sabor de cereja preta e sabor de mentol (a quantidade  
20 exemplificativa de cada agente flavorizante é 0,2% (p/v)). Tal composição pode compreender ainda propilenoglicol (a concentração exemplificativa é 2% (p/v)), metilparaben (a concentração exemplificativa é 0,2% (p/v)), e Povidona (a quantidade exemplificativa é 0,75% (p/v)). Em outras modalidades, as quantidades de sabor de cereja preta e mentol são as necessárias e suficientes.  
25

A invenção fornece também, em outra modalidade, um método para ligar fósforo dentro do trato gastrointestinal de um indivíduo, compreendendo administrar ao indivíduo uma solução aquosa de acetato de cálcio, como descrita acima. A este respeito, a presente invenção será útil para tratar indivíduos que necessitam de diálise e/ou sofrem de um ou mais dos seguintes distúrbios: doença renal, doença renal em estágio terminal, e doença renal crônica.  
30



A administração da composição de acetato de cálcio da presente invenção, de acordo com o método aqui descrito, está associada com maior adesão do paciente ao tratamento, e menos efeitos colaterais do que fica evidenciado ao administrar as medicações de acetato de cálcio e aglutinantes de fósforo atualmente disponíveis. Esta melhor adesão dos pacientes ao tratamento com um agente aglutinante de fosfato melhorará o controle do processo doentio.

#### DESCRIÇÃO DETALHADA

A presente invenção deriva da descoberta surpreendente que o acetato de cálcio pode ser formulado em uma solução de volume muito baixo, e simultaneamente tendo o sabor eficazmente mascarado. A composição líquida de acetato de cálcio de acordo com a invenção possui, assim, inúmeras vantagens sobre as formulações sólidas de acetato de cálcio, e supera as limitações que de outra forma seriam encontradas em tentativas de administrar acetato de cálcio na forma líquida.

Em primeiro lugar, a composição líquida evita a necessidade de os pacientes consumirem grandes números de pílulas, eliminando quaisquer pílulas de acetato de cálcio. A este respeito, os pacientes que tomam outras medicações podem engolir pílulas com a composição líquida desta invenção.

Em segundo lugar, a composição desta invenção pode ser formulada em volumes muito pequenos, e portanto, ela contribui apenas com uma quantidade desprezível de fluido para a ingestão diária de fluido dos pacientes em diálise.

Em terceiro lugar, os pacientes não têm mais de engolir múltiplas pílulas de acetato de cálcio no início das refeições. Tipicamente, a composição inventiva pode ser ingerida por via oral momentos antes das refeições. Alternativamente, os pacientes podem engolir a composição inventiva em intervalos durante suas refeições, ou momentos antes ou momentos depois das refeições. Não tendo de engolir múltiplas pílulas torna o esquema global de tratamento uma experiência mais agradável, assegurando desta forma altos níveis de adesão ao tratamento dos pacientes.

Em quarto lugar, a composição inventiva é palatável, isto é, tem

um bom sabor, e o sabor do acetato de cálcio é mascarado, o que contribui para os altos níveis de adesão dos pacientes ao tratamento.

Em quinto lugar, a composição inventiva pode ser formulada para ter um baixo teor calórico e/ou um baixo índice glicêmico em comparação com as formulações líquidas que são fabricadas usando edulcorantes tradicionais tais como glicose e frutose. As composições inventivas são, portanto, apropriadas para administração a pacientes com diabetes. Sabe-se nessas técnicas que os açúcares têm um teor calórico de cerca de 4 calorias por grama. Como mencionado acima, nas composições da presente invenção o edulcorante pode compreender um assim denominado edulcorante artificial (sucralose, sacarina, etc.), que não confere calorias ou confere valores desprezíveis de calorias. O componente poliol das composições inventivas também confere alguma doçura, mas sabe-se nessas técnicas que os polióis (álcoois de açúcares) contribuem com menos calorias por grama do que açúcares simples e têm também um índice glicêmico mais baixo do que os açúcares simples. Por exemplo, o sorbitol tem cerca de 2,6 calorias por grama e o maltitol tem cerca de 3 calorias por grama. Em algumas modalidades, as composições da invenção não têm mais do que cerca de 1 caloria por mililitro, e em outras modalidades, as composições da invenção não têm mais do que 0,8 caloria por mililitro.

Como discutido acima, uma vantagem da composição líquida é que o acetato de cálcio pode ser formulado em soluções de volume muito baixo. Como discutido acima, as concentrações típicas de acetato de cálcio ficam na faixa entre cerca de 7% (p/v) e cerca de 21% (p/v), baseado no volume total da composição. Em algumas modalidades, a concentração é entre cerca de 12% (p/v) e cerca de 16% (p/v), e em outras modalidades, a concentração é cerca de 14% a cerca de 14,3% (p/v). Em ainda outras modalidades, a concentração de acetato de cálcio da composição inventiva é cerca de 6% ou 5% ou 4% ou 3% ou 2% (p/v).

As composições líquidas tipicamente suprem uma dose média de acetato de cálcio em cerca de 10 mL ou menos. Em algumas modalidades, o volume pode ficar na faixa entre cerca de 4 mL e cerca de 7 mL. O

volume ilustrativo de uma dose é uma composição que mede cerca de 5 mL, que distribui o equivalente de 1 (um) comprimido de uma formulação sólida de acetato de cálcio, isto é, uma pílula. Essa dose de 5 mL pode suprir cerca de 710 mg de acetato de cálcio hidratado, ou cerca de 667 mg de acetato de cálcio anidro. Assim sendo, por exemplo, meramente uma colher de sopa da presente composição (isto é, ~15 mL) substituiria 3 (três) pílulas convencionais de acetato de cálcio. Em outras modalidades, 5 mL suprem cerca de 1,065 gramas de acetato de cálcio hidratado ou cerca de 1,0 g de acetato de cálcio anidro.

10 A composição da invenção compreende um agente mascarante de sabor. Alguns agentes mascarantes de sabor conhecidos nessas técnicas se distinguem adicionalmente como edulcorantes. Independentemente de se um composto específico é reconhecido por conferir doçura, ele deve possuir pelo menos a propriedade de ser capaz de mascarar sabores na boca. Um agente mascarante de sabor exemplificativo é o glicirrizinato de amônio (Magnasweet).

20 A composição da invenção compreende também um edulcorante. Vários edulcorantes são contemplados, inclusive, porém sem limitações, açúcares simples, tais como sacarose, dextrose, frutose, maltose, e similares. Em outras modalidades, a composição da invenção é "baixa caloria" ou "light", "isenta de açúcares", ou "isenta de calorias". Como discutido acima, o edulcorante nas composições inventivas pode ser um assim denominado "edulcorante artificial" (também conhecido como "edulcorante de alta intensidade"), tal como sucralose, acesulfame potássico, sacarina, e aspartame, ou qualquer combinação deles. O uso de tais edulcorantes artificiais é desejável para adicionar doçura sem a adição de calorias. Além disso, como discutido acima, o polioliol na composição inventiva pode proporcionar também alguma adoçamento e quanto mais baixo o teor calórico dos polióis, e quanto mais baixo o índice glicêmico (em comparação com açúcares simples), tornam as composições inventivas apropriadas para dietas de baixa caloria. Adicionalmente, as composições inventivas que têm baixa caloria e/ou baixo índice glicêmico seria apropriadas para pacientes diabéticos.

Os versados nessas técnicas devem reconhecer que "isento de açúcares" significa que um produto não contém qualquer quantidade, ou apenas quantidades triviais ou "fisiologicamente inconsequentes" de açúcares. A este respeito, "isento de açúcares" significa menos do que 0,5 g de açúcares por porção. "Isento de calorias" significa menos do que 5 calorias por porção. Os exemplos de sinônimos de "isento" incluem "sem", "nenhum" e "zero". Os produtos edulcorados apenas com edulcorantes artificiais e/ou álcoois de açúcares (e não contendo quaisquer outros açúcares) podem ser classificados como "isentos de açúcares". O termo "baixa caloria" significa 40 calorias ou menos por quantidade referencial.

Em uma modalidade, a composição compreende o edulcorante sucralose e o poliol sorbitol, e o agente mascarante de sabor glicirrizinato de amônio. Em outra modalidade, a composição compreende o edulcorante sucralose e os polióis sorbitol e maltitol, e o agente mascarante de sabor glicirrizinato de amônio. Em outra modalidade, a composição compreende o edulcorante sucralose e o poliol maltitol, e o agente mascarante de sabor glicirrizinato de amônio.

Como discutido acima, a composição da invenção contempla várias concentrações de acetato de cálcio, um agente mascarante de sabor, e um edulcorante, para produzir uma composição palatável.

Em outras modalidades, o agente mascarante de sabor está presente em uma concentração de cerca de 0,05% (p/v) a cerca de 0,8% (p/v), baseado no volume total da composição. As concentrações exemplificativas são cerca de 0,05%, 0,1%, 0,15%, 0,2%, 0,25%, 0,3%, 0,35%, 0,4%, 0,45%, 0,5%, 0,55%, 0,6%, 0,65%, 0,7%, 0,75% e 0,8% (p/v). Em outras modalidades, o agente mascarante de sabor está presente em uma concentração de cerca de 0,2% (p/v) a cerca de 0,8% (p/v), baseado no volume total da composição. As concentrações exemplificativas são 0,25%, 0,3%, 0,4%, 0,5%, 0,6%, 0,7% e 0,8% (p/v).

Uma composição preferida prescrita pelas considerações precedentes, e para uso nos métodos aqui descritos, compreende acetato de cálcio em uma concentração de cerca de 14% (p/v), maltitol em uma concen-

tração de cerca de 20% (p/v), sucralose em uma concentração de cerca de 0,35% (p/v), e glicirrinato de amônio em uma concentração de cerca de 0,25% (p/v), baseado no volume total da composição.

5 Uma composição preferida prescrita pelas considerações precedentes, e para uso nos métodos aqui descritos, compreende acetato de cálcio em uma concentração de cerca de 14% (p/v), sorbitol em uma concentração de cerca de 21% (p/v), sucralose em uma concentração de cerca de 0,35% (p/v), e glicirrinato de amônio em uma concentração de cerca de 0,25% (p/v), baseado no volume total da composição.

10 A composição da invenção pode conter também um agente flavorizante; os agentes flavorizantes apropriados incluem sabor de baga, sabor de cerveja preta, sabor de creme, sabor de chocolate, sabor de hortelã-pimenta, sabor de hortelã-comum e sabor de pirola, e combinações deles. Os agentes flavorizantes de bagas apropriados incluem cereja preta, morango, 15 mirtilo, framboesa, e similares. Estão incluídos os assim denominados agentes flavorizantes "artificiais" e "naturais". A composição inventiva pode compreender também sabor de mentol. As quantidades de agentes flavorizantes usadas dependerão das preferências de sabor e dos outros ingredientes na composição, mas será uma porcentagem muito pequena da composição global; por exemplo, nos Exemplos 1-4, o sabor de cereja preta artificial e o de mentol estão presentes, cada um, em uma concentração de 0,2% (p/v). Em uma composição típica da invenção, os agentes flavorizantes devem somar tipicamente não mais do que 1% (p/v) da composição de acetato de cálcio.

25 Os outros ingredientes que podem estar presentes na composição líquida da presente invenção incluem tampões, tal como ácido cítrico ou seus sais correspondentes; tensoativos; espessantes (tais como metilcelulose, carbóxi-metil-celulose, poli(vinil-pirrolidona, e similares); conservantes (tais como metilparaben e propilparaben, e similares); antioxidantes, tais como sais benzoato, e similares; agentes quelantes, tais como EDTA e seus 30 sais, e similares. A quantidade e o tipo de conservante presente na composição líquida da invenção podem ser determinados como conhecido usual-

mente pelos versados nessas técnicas. Por exemplo, o metilparaben pode ser usado em uma concentração entre 0,01% (p/v) e cerca de 0,2% (p/v), ou entre cerca de 0,1% (p/v) e cerca de 0,3% (p/v), e o propilparaben pode ser usado em uma concentração entre cerca de 0,001% (p/v) e cerca de 0,05% (p/v). A Povidona pode ser usada em uma concentração de cerca de 0,5% (p/v) a cerca de 1,0% (p/v).

Em uma modalidade preferida, a concentração de metilparaben é de cerca de 0,2% (p/v) e a concentração de Povidona é de cerca de 0,75% (p/v). Em outra modalidade, a concentração de metilparaben é de cerca de 0,05% (p/v) e a concentração de propilparaben é de cerca de 0,005% (p/v); em outra modalidade, a concentração de metilparaben é de cerca de 0,01% (p/v) e a concentração de propilparaben é de cerca de 0,025% (p/v).

Como discutido acima, as composições inventivas incluem também composições líquidas de acetato de cálcio que não contêm um ou mais entre os seguintes ingredientes: sal de magnésio, compostos de cálcio/peptídeos (por exemplo, os assim denominados CPP-cálcio), ou poli(vinil-pirrolidona) (PVP).

Em várias modalidades, a composição inventiva pode ser formulada para ter um pH final de cerca de 6,0 a cerca de 7,0. Alternativamente, o pH pode ser cerca de 6,0 a cerca de 7,2. Em uma modalidade, o pH da composição inventiva é cerca de 6,8.

Qualquer uma das modalidades da composição líquida aqui descrita é apropriada para uso no método da invenção para ligar fósforo dentro do trato gastrointestinal de um indivíduo. O método compreende administrar ao indivíduo uma solução aquosa de pelo menos acetato de cálcio, como aqui descrita. A administração, em uma modalidade, é por intermédio de ingestão oral da composição. Como discutido, o uso de acetato de cálcio para tratar hiperfosfatemia é bem conhecido nessas técnicas, e assim sendo, as dosagens necessárias para tratar esta condição podem ser determinadas facilmente dependendo da condição, história e necessidade do paciente. A este respeito, como discutido acima, a dose típica de cálcio suprida pelo acetato de cálcio é da ordem de cerca de 10 a cerca de 200 miliequiva-

lentes de cálcio por dose. Um esquema de dosagem típico da composição inventiva é de cerca de uma colher de sopa (cerca de 15 mL) três vezes ao dia, que pode ser variado dependendo das necessidades do paciente.

Além disso, os versados nessas técnicas devem entender que a dose ou quantidade a ser tomada em um dado tempo varia em base individual e pode ser ajustada conforme necessário, por exemplo, monitorando os níveis séricos de fósforo e cálcio. A este respeito, as composições inventivas são, de preferência, administradas perto da hora do consumo de alimentos e/ou bebidas. Em uma modalidade, uma dose da composição inventiva é dada por via oral momentos antes da ingestão de uma refeição e a outra dose é tomada por via oral logo após a ingestão da refeição. Como aqui discutido, a dose inteira administrada ao redor de uma refeição pode ser tomada inteira momentos antes da ingestão de uma refeição.

Em algumas modalidades, o indivíduo a ser tratado precisa de tratamento com diálise, e assim sendo, pode estar passando por esse tratamento de diálise. Em várias modalidades, o indivíduo está sofrendo de uma doença renal, tal como, por exemplo, doença renal em estágio terminal ou doença renal crônica.

Os exemplos que se seguem pretendem ilustrar a invenção como ela foi aqui descrita mais genericamente acima, e portanto, eles não devem ser interpretados como limitativos do âmbito da invenção. Além disso, todos documentos aqui citados, inclusive patentes norte-americanas, são aqui inteiramente incorporados como se aqui inteiramente enunciados.

#### Exemplo 1

25 Procedimento Genérico para Preparar Composição Líquida de Acetato de Cálcio

Acetato de cálcio e edulcorante são dissolvidos em água. O sabor e a glicerina USP são misturados entre si para eventualmente obter uma solução homogênea. Um agente mascarante de sabor é adicionado e misturado com a solução de acetato de cálcio. Os conservantes Parabens são dissolvidos em propilenoglicol. Opcionalmente, um agente mascarante de sabor ou edulcorante adicional é misturado com a solução de acetato de cálcio.

cio. Todas as soluções, incluindo quaisquer outros polióis, são agitadas uma dentro da outra e água purificada é adicionada em quantidade suficiente para conseguir uma solução homogênea.

### Exemplo 2

#### 5 Composições Líquidas de Acetato de Cálcio

Seguindo o procedimento genérico do Exemplo 1, uma composição líquida de acetato de cálcio de 1,0 L foi preparada usando as seguintes concentrações e proporções de componentes:

Componente	Quantidade	% (p/v)
Solução de sorbitol (70%)	300 g	30
Acetato de cálcio USP	143 g	14,3
Glicerina USP	50 g	5
Propilenoglicol USP	20 g	2
Magnasweet 110 (solução a 10%)	25 g	2,5
Sucralose	3,5 g	0,35
Metilparaben NF	0,5 g	0,05
Propilparaben NF	0,05 g	0,005
Sabor de cereja preta artificial	2 g	0,2
Sabor de mentol	2 g	0,2
Água purificada USP q.s.p.	1.000 mL	

10 Note-se que, devido ao fato de ter sido usada uma solução de sorbitol a 70%, a % do composto sorbitol na composição final é 21%. Esta composição contém cerca de 0,5 caloria por mililitro. Múltiplas pessoas saborearam esta composição em níveis de dosagem típicos, e todas as pessoas que testaram esta composição classificaram a composição como palatável e/ou tendo um "bom" sabor. Determinou-se que esta composição seria  
15 apropriada para administração a pacientes e seria esperado que estes pacientes adeririam bem aos requisitos da medicação, dadas as qualidades da composição (incluindo, porém sem limitações, a palatabilidade e o baixo volume de líquido com alta concentração de cálcio). Para os pacientes que precisam limitar a ingestão de calorias, esta composição é apropriada por  
20 causa do seu baixo teor calórico.



Em outro exemplo, a composição líquida de acetato de cálcio deste exemplo é formulada usando 0,1% (p/v) de metilparaben e 0,025% de propilparaben. Em ainda outro exemplo, os agentes flavorizantes são adicionados em quantidade suficiente para atingir um sabor palatável com a mínima quantidade eficaz de agente flavorizante.

### Exemplo 3

Seguindo o procedimento genérico do Exemplo 1, uma composição líquida de acetato de cálcio de 1,0 L foi preparada usando as seguintes concentrações e proporções de componentes:

Componente	Quantidade	% (p/v)
Solução de sorbitol (70%)	300 g	30
Acetato de cálcio USP	143 g	14,3
Glicerina USP	50 g	5
Propilenoglicol USP	20 g	2
Magnasweet 110 (solução a 10%)	25 g	2,5
Sucralose	3,5 g	0,35
Povidona 25, USP	7,5 g	0,75
Metilparaben NF	2 g	0,2
Sabor de cereja preta artificial	2 g	0,2
Sabor de mentol	2 g	0,2
Água purificada USP q.s.p.	1.000 mL	

Note-se que, devido ao fato de ter sido usada uma solução de sorbitol a 70%, a % do composto sorbitol na composição final é 21%. Esta composição contém cerca de 0,5 caloria por mililitro. Múltiplas pessoas saborearam esta composição em níveis de dosagem típicos, e todas as pessoas que testaram esta composição classificaram a composição como palatável e/ou tendo um "bom" sabor. Determinou-se que esta composição seria apropriada para administração a pacientes e seria esperado que estes pacientes adeririam bem aos requisitos da medicação, dadas as qualidades da composição (incluindo, porém sem limitações, a palatabilidade e o baixo volume de líquido com alta concentração de cálcio). Para os pacientes que precisam limitar a ingestão de calorias, esta composição é apropriada por

causa do seu baixo teor calórico.

#### Exemplo 4

Seguindo o procedimento genérico descrito abaixo, uma composição líquida de acetato de cálcio de 2,0 L foi preparada usando as seguintes

5 concentrações e proporções de componentes:

Componente	Quantidade	% (p/v)
Maltitol (cristalino)	400 g	20
Acetato de cálcio USP	286	14,3
Glicerina USP	100 g	5
Propilenoglicol USP	40 g	2
Magnasweet 110 (solução a 10%)	50 g	2,5
Sucralose	7 g	0,35
Povidona 25, USP	15 g	0,75
Metilparaben NF	4 g	0,2
Sabor de cereja preta artificial	4 g	0,2
Sabor de mentol	4 g	0,2
Água purificada USP q.s.p.	2.000 mL	

O acetato de cálcio foi dissolvido em 1 litro de água e a sucralose foi adicionada a esta mistura aquosa, e em seguida, adicionou-se o maltitol sob agitação, depois a glicerina, depois Magnasweet sob agitação, e depois a Povidona foi adicionada e misturada até dissolver. O metilparaben foi dissolvido em propilenoglicol e adicionado à mistura aquosa sob agitação. Os sabores foram então adicionados sob agitação. Mais água foi adicionada para atingir o volume final de 2 litros.

Esta composição contém cerca de 0,4 caloria por mililitro. Múltiplas pessoas saborearam esta composição em níveis de dosagem típicos, e todas as pessoas que testaram esta composição classificaram a composição como palatável e/ou tendo um "bom" sabor. Determinou-se que esta composição seria apropriada para administração a pacientes e seria esperado que estes pacientes adeririam bem aos requisitos da medicação, dadas as qualidades da composição (incluindo, porém sem limitações, a palatabilidade e o baixo volume de líquido com alta concentração de cálcio). Para os pacientes

que precisam limitar a ingestão de calorias, esta composição é apropriada por causa do seu baixo teor calórico.

## REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica líquida, caracterizada pelo fato de que compreende uma solução aquosa de pelo menos:

- 5
- (a) cerca de 7-21% (p/v) de acetato de cálcio,
  - (b) um edulcorante,
  - (c) um poliol, e
  - (d) um agente mascarante de sabor.

2. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o acetato de cálcio está presente em uma concentração de cerca de 12% (p/v) a cerca de 16% (p/v), baseado no volume total da composição.

10

3. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que o acetato de cálcio está presente em uma concentração de cerca de 14% (p/v).

4. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a concentração total de poliol é cerca de 15% (p/v) a cerca de 50% (p/v), baseado no volume total da composição.

15

5. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dito poliol é selecionado a partir do grupo que consiste em sorbitol, glicerina, propilenoglicol, xilitol, maltitol, e combinações dos mesmos.

20

6. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 15% (p/v) a cerca de 40% (p/v) de sorbitol.

7. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 21% (p/v) de sorbitol.

25

8. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 5, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 15% (p/v) a cerca de 25% (p/v) de maltitol.

30

9. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 8, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 20% (p/v) de

maltitol.

10. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 1% (p/v) a cerca de 25% (p/v) de glicerina.

5 11. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 10, caracterizada pelo fato de que a glicerina está presente em uma concentração de cerca de 5% (p/v).

10 12. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o edulcorante é um edulcorante artificial.

13. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 12, caracterizada pelo fato de que o dito edulcorante artificial é selecionado a partir do grupo que consiste em sucralose, acessulfame potássico, aspartame e sacarina.

15 14. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 13, caracterizada pelo fato de que o dito edulcorante artificial é selecionado a partir do grupo que consiste em sucralose e sacarina.

20 15. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que a dita sucralose está presente em uma concentração de cerca de 0,35% (p/v) ou a dita sacarina está presente em uma concentração de cerca de 0,15% (p/v).

16. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um agente flavorizante.

25 17. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 16, caracterizada pelo fato de que o dito agente flavorizante é selecionado a partir do grupo que consiste em sabor de bago de fruta, sabor de cerveja preta, sabor de creme, sabor de chocolate, sabor de hortelã-pimenta, sabor de hortelã e sabor de pírola.

30 18. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que compreende ainda sabor de mentol.

19. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 17, caracterizada pelo fato de que o agente flavorizante é sabor de cerveja preta.

5 20. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 19, caracterizada pelo fato de que o dito sabor de cerveja preta é sabor de cerveja preta artificial.

21. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende ainda pelo menos um conservante.

10 22. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que o dito conservante é selecionado a partir do grupo que consiste em parabeno metílico (éster metílico do ácido para-hidróxi-benzóico), parabeno propílico, ácido sórbico, benzoato de sódio, sorbato de potássio e combinações dos mesmos.

15 23. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 22, caracterizada pelo fato de que o dito conservante é parabeno metílico.

20 24. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 23, caracterizada pelo fato de que compreende ainda poli(vinil-pirrolidona) (PVP).

25 25. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 21, caracterizada pelo fato de que compreende ainda propilenoglicol.

26 26. Composição farmacêutica líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o pH da composição é de cerca de 6,0 a cerca de 7,2.

27. Composição farmacêutica líquida, caracterizada pelo fato de que compreende uma solução aquosa de pelo menos:

(a) 5-200 miliequivalentes de cálcio por cinco mililitros da dita solução aquosa,

30 (b) um edulcorante,

(c) um poliol, e

(d) um agente mascarante de sabor.

28. Composição líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 21% (p/v) de sorbitol, cerca de 14% (p/v) de acetato de cálcio, cerca de 5% (p/v) de glicerina, cerca de 2% (p/v) de propilenoglicol, cerca de 0,25% (p/v) de glicirrizinato de monoa-  
5 mônio, cerca de 0,35% (p/v) de sucralose, cerca de 0,75% (p/v) de poli(vinilpirrolidona), cerca de 0,2% (p/v) de metil parabeno, cerca de 0,2% (p/v) de sabor de cerveja preta artificial, e cerca de 0,2% (p/v) de sabor de mentol.

29. Composição líquida, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 20% (p/v) de maltitol, cerca  
10 de 14% (p/v) de acetato de cálcio, cerca de 5% (p/v) de glicerina, cerca de 2% (p/v) de propilenoglicol, cerca de 0,25% (p/v) de glicirrizinato de monoa-  
mônio, cerca de 0,35% (p/v) de sucralose, cerca de 0,75% (p/v) de poli(vinilpirrolidona), cerca de 0,2% (p/v) de parabeno metílico, cerca de 0,2% (p/v)  
de sabor de cerveja preta artificial, e cerca de 0,2% (p/v) de sabor de mentol.

15 30. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que 5 mililitros da dita composição contêm cerca de 710 miligramas de acetato de cálcio hidratado.

31. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que 5 mililitros da dita composição contêm cerca de 667 mili-  
20 gramas de acetato de cálcio hidratado.

32. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que 5 mililitros da dita composição contêm cerca de 169 miligramas de cálcio.

25 33. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição é isenta de açúcar.

34. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição tem baixo teor calórico.

35. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a dita composição é isenta de calorias.

30 36. Composição, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que compreende cerca de 8 miliequivalentes de cálcio.

37. Uso de uma solução aquosa que compreende entre cerca de

7% (p/v) e cerca de 21% (p/v) de acetato de cálcio, caracterizado pelo fato de ser para a preparação de uma composição para reter fósforo de ligação dentro do trato gastrointestinal de um indivíduo.

- 5 38. Uso, de acordo com a reivindicação 37, caracterizado pelo fato de que o indivíduo está necessitando de diálise e/ou está sofrendo de um ou mais dos seguintes distúrbios: doença renal, doença renal em estágio terminal, doença renal crônica.



## RESUMO

Patente de Invenção: **"COMPOSIÇÃO LÍQUIDA DE ACETATO DE CÁLCIO E USO DE UMA SOLUÇÃO AQUOSA QUE COMPREENDE ENTRE CERCA DE 7% (P/V) E CERCA DE 21% (P/V) DE ACETATO DE CÁLCIO"**.

- 5           A presente invenção refere-se a uma composição líquida de acetato de cálcio, edulcorante e agente mascarante de sabor. Além disso, a invenção fornece um método para reter fósforo no trato gastrointestinal de um indivíduo, administrando ao indivíduo uma solução aquosa de pelo menos acetato de cálcio.