

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 414**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61P 39/04 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08748186 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.10.2014 EP 2268282**

54 Título: **Formulación líquida para deferiprona con sabor apetecible**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.06.2015

73 Titular/es:

APOTEX TECHNOLOGIES INC. (100.0%)
150 Signet Drive
Toronto, ON M9L 1T9, CA

72 Inventor/es:

SPINO, MICHAEL;
HUI, ANITA;
YANG, CIHUA y
KABIR, MOHAMMED N.

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 539 414 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

Formulación líquida para deferiprona con sabor apetecible**DESCRIPCIÓN****5 Campo de la invención**

La presente invención se refiere a nuevas composiciones de deferiprona líquidas de sabor enmascarado para administración oral.

10 Antecedentes de la invención

Se proporcionan fármacos de administración oral al paciente en muchas formas de dosificación, incluyendo formas sólidas tales como cápsulas, comprimidos encapsulados o comprimidos y formas líquidas tales como disoluciones, jarabes, emulsiones o suspensiones. Normalmente, se pretende que los agentes farmacéuticamente activos administrados en forma de dosificación sólida sean aptos para ingestión de forma completa. Generalmente, el sabor desagradable del fármaco no resulta de interés cuando se formulan formas de dosificación sólidas para administración oral, debido a que se puede enmascarar fácilmente el sabor farmacéutico con un revestimiento exterior.

Con frecuencia, los niños, personas mayores y muchas otras personas que incluyen pacientes discapacitados o incapacitados tienen problemas de ingestión de comprimidos o cápsulas. En estas situaciones, resulta deseable proporcionar el fármaco bien en forma sólida masticable o bien en forma líquida. Para muchos pacientes, incluyendo pacientes pediátricos o geriátricos, se prefiere una forma de dosificación oral líquida con respecto a una forma de dosificación masticable. Una forma de dosificación líquida resulta especialmente preferida para esta clase de pacientes debido a la facilidad de ingestión. Adicionalmente, puede existir tendencia a que los pacientes cumplan la instrucción de medicación si las dosificaciones son más fáciles de ingerir, en particular con productos administrados en dosis grandes, que requieren diversos comprimidos al mismo tiempo.

Con frecuencia, algunas composiciones farmacéuticas líquidas formuladas para su uso en pacientes pediátricos o geriátricos se preparan por medio de molienda de una forma de dosificación de comprimido para dar lugar a un polvo y mezcla con un diluyente. Dicha formulación puede provocar que parte del fármaco quede sin disolver, afectando de este modo a la dosis terapéutica del fármaco de la composición. Además, el polvo expone el agente farmacéuticamente activo de sabor desagradable, lo cual puede resultar en una pérdida de cumplimiento terapéutico debido a un sabor desagradable. Se comprende fácilmente que dichas composiciones resultan imprácticas y pueden tener como resultado una infra-dosificación o un cumplimiento terapéutico pobre.

Un problema de formulación común asociado a las formas de dosificación farmacéuticas líquidas (tales como disoluciones (incluyendo jarabes o suspensiones) es el enmascaramiento del sabor desagradable que, con frecuencia, puede manifestar un agente farmacéuticamente activo cuando se administra en una forma de dosificación líquida. Muchos ingredientes activos, tales como antibióticos, poseen un sabor intenso, desagradable y amargo. Deferiprona, en particular, tiene un sabor extremadamente amargo como se comenta en el Índice Merck. Los intentos anteriores para proporcionar formulaciones de deferiprona líquidas apetecibles y aceptables han resultado insatisfactorios.

Pfertec Limited de Londres Inglaterra ha preparado previamente una formulación líquida de deferiprona que nunca se ha aprobado, sino que se ha comercializado como fármaco de investigación únicamente para médicos para su uso en una base de pacientes bien determinados. No existe divulgación alguna sobre los detalles de la composición líquida de deferiprona Pfertec, pero las comparaciones de sabor, llevadas a cabo por el solicitante, revelaron que existieron fallos a la hora de generar un producto apetecible con fines comerciales.

La técnica anterior ha mostrado el uso amplio de una tecnología o una combinación de tecnologías que confieren sabor para enmascarar el sabor amargo de los fármacos. Por ejemplo, se puede seleccionar un sabor que complementa el sabor de la preparación, o se puede usar un sabor con una intensidad mayor y un sabor más intenso que el fármaco. Con frecuencia, se usan niveles elevados de agentes edulcorantes para encubrir el amargor con dulzor. Los brotes de sabor también se pueden anestesiar por medio de mentol o sabores de menta. Generalmente, estos enfoques no resultan muy eficaces para el enmascaramiento del sabor de un fármaco amargo, y con frecuencia un sistema que confiere sabor que funciona con un fármaco no es aplicable a otro fármaco.

La técnica anterior también indica que se puede lograr el enmascaramiento de sabor aumentando la viscosidad de las preparaciones líquidas. Existen diversas combinaciones de modificadores de viscosidad para el enmascaramiento de sabor en la bibliografía de patentes. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos N° 5.616.621 proporciona supuestas preparaciones líquidas de sabor enmascarado por medio del aumento de la viscosidad con una combinación de polietilenglicol y carboximetilcelulosa de sodio; y la patente de Estados Unidos N° 5.658.919 divulga el supuesto enmascaramiento de sabor de una suspensión de acetaminofeno usando un sistema de suspensión que consiste en goma xantán y una mezcla de polímeros celulósicos. Se asume que el aumento de la viscosidad limita el contacto del fármaco con la lengua, presumiblemente ralentizando la captación de agua salivar

5 en el medicamento líquido viscoso, lo que puede conducir a una dilución y disolución de la medicación ingerida que produce sabor. Este enfoque únicamente es moderadamente satisfactorio a la hora de reducir el amargor especialmente con una elevada carga de fármaco. Aunque se puede reducir el sabor al comienzo, el sabor posterior amargo sigue siendo prominente una vez que se ha producido la ingestión debido a que las preparaciones espesas son más difíciles de lavar, de modo que dejan atrás un cierto medicamento líquido viscoso residual en la boca después de la ingestión. Este sabor posterior amargo resulta más prominente con la ingestión con agua debido a la reducción de la viscosidad y la dilución del medicamento líquido residual y la posterior disolución del fármaco en la boca.

10 Se han intentado otros diversos enfoques para abordar el sabor desagradable de los fármacos con formato líquido. La patente de Estados Unidos N° 5.730.997 ilustra el uso de un líquido hiperosmótico que usa un derivado de azúcar y un jarabe de maltosa para el enmascaramiento de sabor. La patente de Estados Unidos N° 5.154.926 reivindica la reducción del sabor amargo de un jarabe de acetaminofeno por medio del uso de una macromolécula soluble en agua con un poli(alcohol hídrico) y/o un polímero de un poli(alcohol hídrico) de peso molecular 300-400. Las patentes de Estados Unidos Nos. 5.763.449 y 5.962.461 muestran el uso de una combinación de povidona, poliol C3-C6 y glicirrhizinato de amonio para el enmascaramiento de sabor. La solicitud EP N° 1025858A1 divulga la liberación de amargor de fármacos básicos por medio de la combinación de propilen glicol con povidona y/o copolividona.

20 En el caso de desarrollar una formulación apetecible para un producto líquido de deferiprona, se usaron diversos enfoques sin éxito, dando como resultado un producto no mucho más apetecible que el producto de Pfertec. De este modo, se adoptaron una serie de etapas iterativas para solucionar la dificultad experimentada a la hora de desarrollar una formulación líquida para deferiprona que tuviera sabor apetecible.

25 Por tanto, es un aspecto principal de la invención proporcionar una formulación líquida de deferiprona apetecible que usa una composición de enmascaramiento de sabor destinada específicamente al sabor generado por deferiprona.

30 Otro objetivo de la invención es proporcionar una formulación de deferiprona líquida con sabor enmascarado en la que la composición de enmascaramiento de sabor comprende una cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sucralosa y opcionalmente al menos un agente que confiere sabor.

Otros objetivos adicionales de la invención resultarán evidentes para el experto en la técnica cuando se revise el siguiente sumario de la invención y la descripción más detallada de las realizaciones preferida presentes en la misma.

35 **Sumario de la invención**

La presente invención comprende una formulación de deferiprona líquida apetecible, que esencialmente enmascara la deferiprona de fármaco de sabor amargo y desagradable.

40 La presente invención proporciona una nueva formulación de deferiprona apetecible y de sabor enmascarado.

De acuerdo con un aspecto principal de la invención, se proporciona una formulación líquida farmacéutica oral que comprende deferiprona y una composición de enmascaramiento de sabor, comprendiendo dicha composición de enmascaramiento de sabor una cantidad eficaz de un edulcorante (tal como sucralosa) por litro de composición líquida, una cantidad eficaz de un espesante y un coadyuvante de suspensión (por ejemplo, hidroxietilcelulosa), por litro de composición líquida, una cantidad eficaz de un humectante (tal como glicerina) por litro de composición líquida, y una cantidad eficaz de al menos un agente que confiere sabor por litro de composición líquida, en la que la forma final de dicha formulación farmacéutica de sabor enmascarado tiene un sabor apetecible sustancialmente no amargo.

50 En otra realización de la invención se proporciona una formulación de deferiprona líquida apetecible de sabor enmascarado en la que la formulación de enmascaramiento de sabor comprende además una cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de un edulcorante y al menos un agente que confiere sabor.

55 Preferentemente, el agente que confiere sabor está seleccionado entre el grupo que consiste en sabores naturales, sabores de fruta naturales, sabores artificiales, sabores de fruta artificiales, pipermin, aceites de pipermin y sus mezclas. A modo únicamente de ejemplo, sin limitar el sabor a incorporar en la formulación, se puede seleccionar el agente que confiere sabor entre cereza, uva, fresa, naranja sanguina, melón, plátano y vainilla cítrica.

60 En una realización, la composición comprende más de un agente que confiere sabor.

Preferentemente, el edulcorante es sucralosa. Más preferentemente, sucralosa está presente en una cantidad de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 30 gramos por litro de la composición.

65

En otra realización, la formulación comprende además glicerina. Preferentemente, la cantidad de glicerina es de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 gramos por litro de la composición.

5 En otra realización, la formulación comprende además hidroxietilcelulosa. Preferentemente, la cantidad de hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 gramos por litro de la composición.

Preferentemente, dicha formulación farmacéutica líquida tiene un pH de aproximadamente 2,5 a 5.

10 En una realización, deferiprona está presente de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 gramos por litro de la composición.

En otra realización, la formulación además comprende ácido clorhídrico concentrado para ajustar preferentemente su pH y preferentemente dentro del intervalo de 2,5 a 5,0.

15 Se puede seleccionar el agente edulcorante entre el grupo que consiste en un edulcorante artificial de alta intensidad tal como aspartamo, sucralosa, sacarina o similares.

20 Preferentemente, dicho edulcorante está presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Del modo más preferido, deferiprona está presente en una cantidad de aproximadamente 50 a 200 gramos por litro de la composición.

25 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica líquida apetecible que comprende: aproximadamente 50-200 gramos de deferiprona por litro de la formulación, aproximadamente 15 gramos de sucralosa por litro de la composición, aproximadamente 500 gramos de glicerina por litro de la formulación, aproximadamente 1 gramo de hidroxietilcelulosa por litro de la formulación, aproximadamente 59 gramos de ácido clorhídrico concentrado por litro de la formulación, aproximadamente 40 gramos de FD&C Amarillo N° 6 por litro de la formulación, aproximadamente 2 gramos de sabor de cereza artificial por litro de la formulación, aproximadamente 10 gramos de aceite de pipermín por litro de la formulación y una cantidad suficiente de agua para dar lugar a 1 litro de formulación.

30 En otra realización, se pueden usar dichas formulaciones en condiciones de sobrecarga de hierro del corazón, la mitocondria o el sistema nervioso central incluyendo el cerebro.

35 Descripción detallada de la invención

Edulcorantes artificiales que se pueden usar en la presente invención incluyen, y no se limitan a, aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa y sus mezclas. La cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de un edulcorante artificial es esa cantidad en la que el sabor amargo de deferiprona queda enmascarado y la formulación líquida farmacéutica resulta apetecible.

45 Se usa aspartamo como edulcorante de sobremesa y en productos de bebidas y alimentos y preparaciones farmacéuticas y de vitaminas para mejorar los sistemas de sabor y para enmascarar algunas características de sabor desagradable. Comparativamente, aspartamo tiene aproximadamente 180-200 veces la potencia edulcorante de sacarosa. La cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de aspartamo tiene un intervalo de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 40 gramos por cada 100 ml.

50 Se usa sacarina para mejorar los sistemas de sabor y para enmascarar las características de sabor desagradable y tiene aproximadamente 500 veces la potencia edulcorante de sacarosa. La cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sacarina tiene un intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 1 gramo por cada 100 ml.

55 Sacarina de sodio es considerablemente más soluble en agua que en sacarina, se usa más frecuentemente en formulaciones farmacéuticas y tiene aproximadamente 300 veces la potencia edulcorante de sacarosa. La cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sacarina de sodio tiene un intervalo de aproximadamente 0,06 a aproximadamente 5 gramos por cada 100 ml.

60 Sucralosa se caracteriza como edulcorante intenso, carbohidrato triclorado, estructuralmente similar a sacarosa, que tiene aproximadamente 600 veces la potencia edulcorante de sacarosa.

También se ha comprobado que las mezclas de edulcorantes artificiales, tal como una proporción de 10 partes con respecto a 1 parte, tienen propiedades edulcorantes sinérgicas y mejoran las características de sabor para algunos productos.

65 Una realización preferida de la formulación de enmascaramiento de sabor comprende una cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sucralosa edulcorante artificial. La cantidad de sucralosa usada enmascara el sabor

amargo de deferiprona.

Preferentemente, la cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sucralosa tiene un intervalo de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 2,5 gramos por cada 100 ml. Más preferentemente, la cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sucralosa tiene un intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 gramos por cada 100 ml. Incluso más preferentemente, la cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de sucralosa es de aproximadamente 1 gramo por cada 100 ml.

El agente que confiere sabor usado es del tipo y cantidad deseados para mejorar la aptitud apetecible de la formulación farmacéutica líquida particular para el consumidor deseado. Agentes que confieren sabor que se pueden usar en la presente invención incluyen, y no se limitan a, sabores naturales, sabores de frutas naturales, sabores artificiales, sabores de frutas artificiales, mejoradores de sabor o sus mezclas. Los sabores naturales, sabores artificiales o sus mezclas incluyen, y no se limitan a, menta (tal como pipermín o hierbabuena) y mentol. Los sabores de fruta naturales, sabores de fruta artificiales o sus mezclas incluyen, pero sin limitarse a, cereza. A modo únicamente de ejemplo, sin limitar el sabor a incorporar a la formulación, el agente que confiere sabor puede estar seleccionado entre cereza, uva, fresa, naranja sanguina, melón, plátano y vainilla cítrica. Aunque generalmente los agentes que confieren sabor se proporcionan en forma de un componente secundario de la composición de enmascaramiento de sabor en cantidades eficaces para proporcionar un sabor apetecible a la formulación farmacéutica líquida, se prefiere la adición de al menos un agente que confiere sabor, y más preferentemente, se pueden emplear más de un agente que confiere sabor.

Otra realización de la composición de enmascaramiento de sabor además comprende una cantidad eficaz de enmascaramiento de sabor de un edulcorante artificial, al menos un agente que confiere sabor, un agente edulcorante opcional y un agente opcional que elimina el amargor o sus mezclas.

Se puede añadir de manera opcional un estabilizador de pH tal como ácido clorhídrico, a la composición farmacéutica líquida de sabor enmascarado de la presente invención, para estabilizar el pH y evitar la proliferación de microbios. De manera ventajosa, se añade ácido clorhídrico ya que el pH bajo evita la proliferación microbiana y añade estabilidad al producto.

Se pueden incorporar agentes colorantes para proporcionar un color atractivo a la formulación farmacéutica líquida de sabor enmascarado. Los expertos en la técnica conocen bien los agentes colorantes apropiados y aquellos que son considerados seguros para consumo humano por los cuerpos reguladores gubernamentales relevantes y que evitan las incompatibilidades químicas con otros ingredientes.

Con el fin de ilustrar más la presente invención y sus ventajas, se proporcionan los siguientes ejemplos específicos con la comprensión de que se pretende que los presentes ejemplos sean únicamente ilustrativos sin que sirvan como limitación del alcance de la presente invención.

40 Estudio razonado de desarrollo de formulación para la elección de la formulación

Se desarrolló una disolución oral de deferiprona para facilitar la administración del ingrediente activo a pacientes con sobrecarga de hierro sistémica, tal como los que padecen talasemia que depende de transfusión o aquellos con otros trastornos que puedan requerir un agente oral quelante de hierro, tal como determinadas enfermedades neurodegenerativas, los que también presentan dificultad de ingestión de comprimidos, en particular cuando se requieren diversos comprimidos a la vez.

En primer lugar se desarrolló una disolución oral de deferiprona para el estudio de bio-disponibilidad relativa de casos cruzados, de tres vías, de dosis individual, abierto y de fase I, de comprimidos de deferiprona en comparación con una disolución de deferiprona en condiciones de ayuno y alimentación en 15 sujetos sanos. En el estudio, se comparó la biodisponibilidad de tres comprimidos de 500 mg de deferiprona con la de una dosis de 1500 mg de disolución oral de deferiprona.

La formulación de desarrollo inicial de disolución oral de deferiprona contenía deferiprona, ácido clorhídrico, glicerina, sacarina de sodio, aceite de pipermín, agente de eliminación de amargor de tipo sabor y agua purificada. Posteriormente, se añadió hidroxietil celulosa (tipo H) a esta formulación para aumentar la viscosidad permitiendo la facilidad de suministro. Se usó esta formulación en el estudio.

Posteriormente, se sustituyeron la sacarina de sodio y el agente de eliminación de amargor de tipo sabor usado en la formulación de disolución oral por sucralosa y sabor de cereza artificial. Esto contribuyó a mejorar el sabor del producto. Se añadió un agente colorante, FD&C Amarillo N° 6 a la formulación final para mejorar al aspecto del producto. Se disminuyó ligeramente el nivel de glicerol. Se usó la formulación modificada para fabricar el lote clínico del estudio de biodisponibilidad, de casos cruzados, de dos vías, de fase I, aleatorizado, abierto, comparativo, de disolución oral de deferiprona y comprimidos de deferiprona en condiciones de ayuno en 42 sujetos sanos. También se usó la formulación modificada para fabricar lotes de estabilidad y se propone para la producción comercial futura.

Tabla 1 Descripción comparativa de formulaciones de disolución oral de deferiprona

5	Ingrediente y patrón de calidad	Composición (g/l)		
		F1 (formulación de desarrollo inicial)	F2	F3 (propuesta para producción comercial)
	Defeniprona	100,00	100,00	100,00
	Ácido clorhídrico NF/EP	50,0	50,0	59,0
	Glicerina EP	250,00	600,00	500,00
10	Hidroxietyl celulosa Tipo H	No usada	1,00	1,00
	Sacarina de sodio USP	3,00	3,00	No usada
	Aceite de pipermin	0,100	0,10	0,10
	Agente de Eliminación de Amargor Tipo Sabor	2,00	2,00	No usada
15	Sucralosa NF	No usada	No usada	15,0
	Sabor de Cereza Artificial	No usada	No usada	2,00
	FD&C Amarillo N° 6	No usada	No usada	0,40
20	Agua Purificada USP	cantidad suficiente hasta tamaño de lote	cantidad suficiente hasta tamaño de lote	cantidad suficiente hasta tamaño de lote

Se llevó a cabo un estudio de biodisponibilidad de casos cruzados de dos vías, comparativo, abierto, aleatorizado, de fase I de disolución oral de deferiprona y comprimidos de Ferriprox® (deferiprona) en condiciones de ayuno con los siguientes resultados. Se usó la formulación objeto de comercialización para fabricar el lote clínico para el estudio. Se sometieron a ensayo la disolución oral de deferiprona y los comprimidos de Ferriprox® (deferiprona) en el estudio para determinar la bioequivalencia de la disolución oral para los comprimidos en sujetos sanos en condiciones de ayuno. Se descubrió que las dos formulaciones eran equivalentes.

En la preparación de la formulación apetecible, se determinó que únicamente se podía conseguir por medio de estudio empírico. Por tanto, se llevaron a cabo dos series de estudios, que condujeron al establecimiento de una formulación preferida para el tratamiento de pacientes con talasemia. El más destacado de estos estudios se describe a continuación. Posteriormente, se desarrolló una formulación que usaba una concentración más baja y un color diferente para tratar pacientes con enfermedades neurodegenerativas relacionadas con hierro, lo que también se considera parte de la invención descrita en la presente memoria.

Para determinar una formulación que se pueda usar clínicamente, se llevaron a cabo una serie de experimentos usando una serie de edulcorantes y sustancias que enmascaran el sabor de una disolución oral de deferiprona amarga.

Ensayo de sabor:

Para decidir el sabor y aroma más apropiado, se llevaron a cabo una serie de experimentos con un grupo de 7 voluntarios, con anonimato, con respecto a la composición de las diferentes formulaciones.

Ejercicio N° 1

Se prepararon seis formulaciones diferentes de disolución oral de Deferiprona usando diferentes sabores artificiales; 1. Cereza, 2. Lima-limón, 3. Uva, 4. Fresa, 5. Naranja sanguina y 6. Vainilla cítrica, al tiempo que se mantenían todos los otros excipientes sustancialmente iguales que la formulación original presentada.

- 50 1. Se sometieron las muestras a aleatorización y se asignó un número de 1-6.
2. Se usaron cucharas de plástico por separado para cada una de las muestras
3. Se suministró un listado individualizado y aleatorizado del ensayo de muestras.
4. Se suministró una hoja de puntuación para el sabor y la clasificación de tolerancia de sabor.
5. Se proporcionó agua para enjuagar después de cada ensayo y lavar el sobrante en un recipiente.
- 55 6. Los participantes saborearon e ingirieron una muestra de cada formulación en forma de listados individualizados.
7. La secuencia de ensayo fue diferente para cada sujeto para minimizar la influencia del orden sobre los resultados.
8. Después de cada sabor, los participantes evaluaron el producto de su elección usando una escala de 1-10, siendo 1 el valor menos aceptable y 10 el valor más aceptable.
- 60

Ejercicio N° 2

Cereza fue el sabor elegido. No obstante, fue necesario una mejora adicional de la aptitud de apetecible de la formulación. Se usó una concentración diferente de edulcorante y se preparó un conjunto de cinco formulaciones, manteniendo todos los excipientes iguales salvo las diferentes concentraciones de edulcorantes como se lista a

continuación:

Formulación N° 1 de Sacarina de Sodio 6 g/l

Formulación N° 2 de Sacarina de Sodio 6 g/l + NaCl (0,9 %)

Formulación N° 3 Sacarina de Sodio 0,5 g/l + Acesulfame K 4,70 g/l

5 Formulación N° 4 Sacarina de Sodio 1,5 g/l + D-fructosa 180,6 g/l

Formulación N° 5 Sacarina de Sodio 3 g/l

La formulación preferida fue una con 6 g/l de concentración de sacarina, pero los cambios adicionales resultaron deseables ya que el sabor no se optimizó.

10

Ejercicio N° 3

Se cambio el edulcorante a aspartamo. Tras otra ronda de someter a ensayo de sabor, la formulación con 10 g/l de Aspartamo se convirtió en la formulación más aceptable en términos de tolerancia de sabor, pero Aspartamo es inestable a pH por debajo de 3,4 y esto se confirmó por medio de ensayo de la degradación de Aspartamo tras 2 meses de almacenamiento.

15

Ejercicio N° 4

20 Ahora sacarina y aspartamo se volvieron inapropiados, se usó un edulcorante diferente "Xilitol", para preparar otro conjunto de cuatro formulaciones (de nuevo manteniendo iguales todos los otros excipientes) como se muestra a continuación:

Formulación N° 1 Xilitol 30 %

25 Formulación N° 2 Xilitol 40 %

Formulación N° 3 Xilitol 20 % + Sacarina de Sodio 0,3 %

Formulación N° 4 Xilitol 30 % + Sacarina de Sodio 0,3 %

30

Los participantes concluyeron que el sabor de las formulaciones con Xilitol resultó inaceptable. Xilitol incluso suprimió el sabor a cereza de la formulación.

Ejercicio N° 5

Se usó sucralosa en forma de disolución de 2 % de Sucralosa en 100 mg/ml de Deferiprona.

35

Se preparó un conjunto de 3 formulaciones con 0,5 %, 1,0 % y 2,0 % de concentraciones de sucralosa. Se prefiere la formulación con un 2 % de sucralosa.

Se llevaron a cabo cuatro estudios con Aspartamo usando un conjunto de formulaciones a una concentración de un 0,5 %, 1,0 %, 1,3 %, 1,5 % y 1,7 % de Aspartamo.

40

Con el fin de preparar los resultados de ensayo de sabor menos influenciados por la formulación previa, se proporcionaron galletas saladas a los participantes para masticar entre los ensayos, con el fin de neutralizar cualquier sabor residual que pudiera afectar al sabor de las otras formulaciones. De nuevo, con el fin de evitar cualquier interferencia de la reacción, comentarios o lenguaje corporal de otros participantes, se llevaron a cabo los ensayos por separado.

45

El sabor de la disolución de los inventores fue mucho más tolerable que el producto Pfertec, una formulación líquida de deferiprona usada como referencia inaceptable con fines de comparación. Los siguientes diagramas proporcionan los detalles del desarrollo de producto.

50

DESARROLLO FARMACÉUTICO

55

NOMBRE: Disolución Oral de Deferiprona (US/Can)		LOTE NUMERO:
CONCENTRACIÓN: 100 mg/ml	TAMAÑO DE LOTE: 1 l	CÓDIGO DE PRODUCTO:
ELEMENTO	MATERIAL NUMERO	CANTIDAD/LITRO
Deferiprona		100,00 g
Glicerina USP	35158	600,00 g
Ácido clorhídrico NF/EP	35162	50 ml
Hidroxietil celulosa NF Tipo H	35163	1,00 g
Sacarina de Sodio USP	35292	3,00 g
Aceite de pipermín	35264	0,10 g
Agente de Eliminación de Amargor de Tipo Sabor	207184	2,00 g
Sabor a Cereza Artificial	35009	2,00 g
Agua Purificada USP/EP	35244	cantidad suficiente hasta 1 l

65

DESARROLLO FARMACÉUTICO**Procedimiento de Formulación en Bruto**

5	NOMBRE: Disolución Oral de Deferiprona (EU)	LOTE NÚMERO:
	CONCENTRACIÓN: 100 mg/ml	TAMAÑO DE LOTE: 1 l
	ENVASE:	EXPT. NÚMERO: f3(12-F2)
	DESCRIPCIÓN: Una disolución transparente ligeramente amarilla con aroma de pipermin y sabor a cereza	

10

ELEMENTO	MATERIAL NÚMERO	CANTIDAD/LITRO	CANTIDAD/LOTE
Deferiprona		100,00 g	100,00 g
Glicerina USP	35158	500,00 g	500,00 g
Ácido clorhídrico NF/EP	35162	50 ml	50 ml
Hidroxietil celulosa NF Tipo H	35163	1,00 g	1,00 g
Sucralosa NF	226796	15,00 g	15,00 g
Sabor a Cereza Artificial	35009	2,00 g	2,00 g
Aceite de pipermin	35264	0,10 g	0,10 g
Agua Purificada USP/EP	35244	cantidad suficiente hasta 1 l	cantidad suficiente hasta 1 l

25

La disolución de deferiprona oral contiene los siguientes excipientes:

Hidroxietil celulosa Tipo HX EP

30 Este excipiente tiene una función dual en la formulación de disolución oral de deferiprona, actuando como espesante y como coadyuvante de suspensión. Se usa en productos de fármacos orales y tópicos como ingrediente inerte. Se incorpora en un 0,1 % en peso/volumen en esta formulación. Se disuelve fácilmente en agua para proporcionar una disolución transparente, suave y no tixotrópica. Tiene excelente compatibilidad con un gran número de ingredientes.

Glicerol EP

35 Este excipiente desempeña una función dual en la formulación de disolución oral de deferiprona, actuando como humectante y como agente edulcorante. Como humectante, el glicerol favorece la retención de humedad. Como agente edulcorante, confiere un sabor agradable en combinación con NF de sucralosa, sabor de cereza y aceite de pipermin. En las formulaciones farmacéuticas líquidas, se añade glicerol en concentraciones por encima de un 20 % para servir como agente conservante. En esta formulación, se incorpora un 50 % en peso/volumen, que añade textura al producto, haciendo que sea más fácil de ingerir por parte del paciente.

Sucralosa NF

45 Este excipiente actúa como agente edulcorante. Se incorpora en un 1,5 % en peso/volumen en la presente formulación. Sucralosa se usa ampliamente en la industria alimentaria como edulcorante no nutritivo, de alta intensidad aproximadamente 600 veces más edulcorante que el azúcar. Sucralosa no se rompe en el cuerpo humano; no es calórica y no favorece el deterioro de los dientes.

50

Sabor de cereza artificial

Este excipiente actúa como agente que confiere sabor; se incorpora en la formulación en un 0,2 % en peso/volumen. Su presencia es para aumentar la aptitud de apetecible de la disolución oral.

55

Ácido clorhídrico NF/EP

Este excipiente actúa como un agente de acidificación; se incorpora a la formulación en un 5,9 % en peso/volumen.

Aceite de pipermin

60 Este excipiente actúa como un agente que confiere sabor; se incorpora en la formulación en un 0,01 % en peso/volumen. Su presencia es para aumentar la aptitud de apetecible de la disolución oral.

FD&C Amarillo N° 6

65

Este excipiente actúa como agente colorante; se incorpora en la formulación en un 0,04 % en peso/volumen.

Procedimiento de Formulación en Bruto

ELEMENTO	MATERIAL NÚMERO	CANTIDAD/LITRO	CANTIDAD/LOTE
Deferiprona		100,00 g	100,00 g
Glicerina USP	35158	500,00 g	500,00 g
Ácido clorhídrico NF/EP	35162	50 ml	50 ml
Hidroxietil celulosa NF Tipo H	35163	1,00 g	1,00 g
Sucralosa NF	226796	15,00 g	15,00 g
Sabor a Cereza Artificial	35009	2,00 g	2,00 g
Aceite de pipermin	35264	0,10 g	0,10 g
FD&C Amarillo N° 6 (N° 10-21-DA-4415)	35285	0,4 g	0,4 g
Agua Purificada USP/EP	35244	cantidad suficiente hasta 1 l	cantidad suficiente hasta 1 l

DESARROLLO FARMACÉUTICO

Procedimiento de Formulación en Bruto

PROCEDIMIENTO:

1. En un recipiente apropiado tomar aproximadamente un tamaño de lote de un 30 % de Agua Purificada USP/EP. Comenzar el calentamiento y mezclar usando un mezclador con hélice hasta que se forme un vórtice. Mientras se produce el calentamiento y la mezcla, se añade lentamente Hidroxietilcelulosa NF Tipo H en el recipiente y se mezcla hasta lograr la disolución (20 minutos).
Lectura de Velocidad 588 rpm
2. Enfriar lo anterior hasta temperatura ambiente. Cuando se mezcla, añadir Glicerina USP en el interior del recipiente anterior y mezclar hasta obtener una disolución uniforme (5 minutos).
Lectura de Velocidad 653 rpm
3. Al tiempo que se mezcla añadir Deferiprona en lo anterior y mezclar hasta obtener una dispersión uniforme (10 minutos.)
Lectura de Velocidad 653 rpm
4. Al tiempo que se mezcla añadir Ácido Clorhídrico NF/EP en lo anterior y mezclar hasta obtener una disolución transparente (10 minutos).
Lectura de Velocidad 653 rpm
5. Al tiempo que se mezcla añadir Sucralosa NF/EP en lo anterior y mezclar hasta disolver (12 minutos).
Lectura de Velocidad 653 rpm
6. Al tiempo que se mezcla añadir Aceite de Pipermin y Sabor de Cereza Artificial en lo anterior y mezclar (10 minutos).
Lectura de Velocidad 653 rpm
7. Disolver FD&C Amarillo N° 6 (N° 10-21-DA-4415) en un tamaño de lote de un 2 % de Agua Purificada USP/EP, y mezclar usando un agitador magnético.
8. Al tiempo que se mezcla la disolución de la etapa 6, añadir la disolución de colorante de la etapa 7 hasta la etapa 6.
9. Llevar el volumen de la disolución de la etapa 8 hasta el tamaño final de lote usando Agua Purificada USP/EP. Mezclar minuciosamente (5 minutos).
Lectura de Velocidad 653 rpm
10. Comprobar el pH del volumen final (Intervalo 2,8-3,0).

Se puede incluir o no un conservante en la formulación. En el ejemplo que sigue se usaron metilparabeno NF y Propilparabeno NF para evaluar el valor de un conservante en la formulación final. Se pueden usar otros conservantes apropiados con la condición de que se seleccionen tomando en consideración el impacto sobre otras cualidades de la formulación.

PREPARACIÓN DE DISOLUCIÓN DE RESERVA DE CONSERVANTES:

Proporcionar 23,9 g de Agua Purificada USP/EP en un recipiente apropiado pre-pesado y calentar hasta 80 °C-90 °C y añadir 1,00 g de Metilparabeno NF y 0,10 g de Propilparabeno NF. Mezclar minuciosamente hasta disolver. Usar esta disolución de reserva en la etapa número 8 como se muestra a continuación: **Nota: El peso de la disolución de reserva debería ser de 25,0 g.**

Parte Número	Cantidad de disolución de reserva a añadir	% de lo Reivindicado en la Etiqueta	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

PROCEDIMIENTO:

1. En un recipiente apropiado tomar aproximadamente un tamaño de lote de un 30 % de Agua Purificada USP/EP y comenzar el calentamiento hasta 80 °C - 90 °C y mezclar usando un mezclador con hélice. Mientras se continúa la mezcla y se mantiene la temperatura se añade lentamente Hidroxiethyl Celulosa de NF de Tipo H y se mezcla hasta disolver.

2. Enfriar la disolución anterior hasta temperatura ambiente.

Cuando se mezcla, añadir Glicerina USP en el interior del recipiente anterior y mezclar hasta obtener una disolución uniforme.

3. Al tiempo que se mezcla añadir Deferiprona en lo anterior y mezclar hasta obtener una dispersión uniforme

4. Al tiempo que se mezcla añadir Ácido Clorhídrico NF/EP en lo anterior y mezclar hasta obtener una disolución transparente.

5. Al tiempo que se mezcla añadir Sucralosa NF/EP por encima y mezclar hasta disolver.

6. Al tiempo que se mezcla añadir Aceite de Pipermin y Sabor de Cereza Artificial en lo anterior y mezclar hasta lograr uniformidad.

7. Disolver FD&C Amarillo N° 6 (N° 10-21-DA-4415) en un tamaño de lote de un 2 % de Agua Purificada USP/EP, y mezclar usando un agitador magnético.

8. Dividir el volumen anterior en 5 partes iguales en peso. Añadir a cada parte la cantidad propuesta de disolución de reserva (véase lo anterior para la cantidad de disolución de reserva a añadir) para obtener lo reivindicado en la etiqueta de los conservantes. Grabar como se especifica.

9. Llevar el volumen de cada parte de la etapa anterior hasta 200 ml con agua purificada USP/EP. Mezclar cada parte minuciosamente hasta lograr uniformidad.

10. Comprobar el pH del volumen final (Intervalo 2,8-3,0).

Se evaluaron la tolerancia, seguridad y eficacia de la formulación líquida de deferiprona de los inventores en un estudio abierto multi-nacional de 100 pacientes pediátricos con sobrecarga de hierro (\leq de 10 años de edad) con anemias dependientes de transfusión. Se proporcionó deferiprona en una formulación especial para enmascarar el sabor, similar a la descrita, usando una concentración de 100 mg/ml a una dosis total diaria de 50 mg/kg, dividida en 3 dosis, para las dos primeras semanas y posteriormente se aumentó hasta una dosis total diaria de 75 mg/kg o 100 mg/kg/día en caso de ser necesario. Se toleró bien la disolución oral por parte de todos los niños y no hubo reacciones adversas alguna. De hecho, los datos sugieren que hubo una incidencia menor de reacciones adversas gastrointestinales (vómitos; 6 % de los pacientes; dolor abdominal = 3 % y sin casos de náuseas) que lo que se había presentado con la formulación de comprimido de deferiprona (náuseas = 16 % de los pacientes; vómitos = 13 %; dolor abdominal = 14 %) en los estudios previos.

Reivindicaciones

1. Una formulación farmacéutica líquida oral que comprende deferiprona de aproximadamente 20 a aproximadamente 200 gramos por litro de la formulación y una composición de enmascaramiento de sabor, comprendiendo dicha composición de enmascaramiento de sabor una cantidad eficaz de edulcorante por litro de formulación líquida, en la que dicho edulcorante está seleccionado entre el grupo que consiste en aspartamo, sacarina, sacarina de sodio, sucralosa y sus mezclas, una cantidad eficaz de un espesante y un coadyuvante de suspensión por litro de formulación líquida, en la que dicho agente espesante coadyuvante de suspensión es hidroxietilcelulosa y en la que la cantidad de hidroxietilcelulosa es de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 gramos por litro de la formulación, una cantidad eficaz de un humectante por litro de formulación líquida, en la que dicho humectante es glicerina y en la que la cantidad de glicerina es de aproximadamente 100 a aproximadamente 900 gramos por litro de formulación, y una cantidad eficaz de al menos un agente que confiere sabor, en la que dicho agente que confiere sabor está seleccionado entre el grupo que consiste en sabores naturales, sabores naturales de frutas, sabores artificiales, sabores artificiales de frutas, pipermin, aceites de pipermin y sus mezclas, en la que una forma final de dicha formulación farmacéutica líquida oral tiene un sabor no amargo y apetecible.
2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el agente que confiere sabor está seleccionado entre el grupo que consiste en cereza, uva, fresa, naranja sanguina, melón, plátano y vainilla cítrica, y sus mezclas.
3. La formulación de la reivindicación 1, que comprende más de un agente que confiere sabor.
4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el edulcorante es sucralosa.
5. La formulación de la reivindicación 4, en la que la sucralosa está presente en una cantidad de aproximadamente 5 gramos a aproximadamente 30 gramos por litro de la formulación.
6. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicha formulación farmacéutica tiene un pH de aproximadamente 2,5 a aproximadamente 5,0.
7. La formulación de la reivindicación 6, que además comprende ácido clorhídrico concentrado.
8. La formulación de la reivindicación 1, en la que el edulcorante está seleccionado entre el grupo que consiste en edulcorantes artificiales de alta intensidad, aspartamo, sucralosa y sacarina.
9. La formulación de la reivindicación 1, en la que dicho edulcorante está presente de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 3 por ciento en peso.
10. La formulación de la reivindicación 1, en la que la deferiprona está presente en una cantidad de aproximadamente 50 gramos a aproximadamente 200 gramos por litro de la formulación.
11. La formulación de la reivindicación 2, en la que el agente que confiere sabor comprende un sabor de cereza artificial.
12. La formulación de la reivindicación 11, en la que se añade aceite de pipermin como sabor adicional.
13. Una formulación farmacéutica líquida apetecible de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende: aproximadamente 50-200 gramos de deferiprona por litro de la formulación, aproximadamente 15 gramos de sucralosa por litro de la formulación, aproximadamente 500 gramos de glicerina por litro de la formulación, aproximadamente 1 gramo de hidroxietilcelulosa por litro de la formulación, aproximadamente 59 gramos de ácido clorhídrico concentrado por litro de la formulación, aproximadamente 0,40 gramos de FD&C Amarillo N° 6 por litro de la formulación, aproximadamente 2 gramos de sabor de cereza artificial por litro de la formulación, aproximadamente 0,10 gramos de aceite de pipermin por litro de la formulación y una cantidad suficiente de agua purificada para dar lugar a 1 litro de la formulación.
14. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en la que dicha formulación es para su uso en el tratamiento de condiciones de sobrecarga de hierro del corazón, la mitocondria o el sistema nervioso central incluyendo el cerebro.