



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2268282 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/4422 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 39/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.03.23
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.10.29
(86)	Europeisk søknadsnr	08748186.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.04.25
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.05
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA MK RS
(73)	Innehaver	Apotex Technologies Inc., 150 Signet Drive, Toronto, ON M9L 1T9, Canada
(72)	Oppfinner	SPINO, Michael, 948 Duncannon Drive, PickeringOntario L1X 2P3, Canada HUI, Anita, 109 Morrison Crescent, UnionvilleOntario L3R 9L1, Canada YANG, Cihua, 83 Wolfrail Crescent, Richmond HillOntario L4E 4K5, Canada KABIR, Mohammed, N., 51 Trish Drive, Richmond HillOntario L4E 5C4, Canada
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FLYTENDE FORMULERING AV DEFERIPRONE MED GOD SMAK
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-95/27485 US-A1- 2006 093 630 US-B2- 6 806 256 BERKOVITCH M ET AL: "The efficacy of oral deferiprone in acute iron poisoning.", THE AMERICAN JOURNAL OF EMERGENCY MEDICINE JAN 2000 LNKD- PUBMED:10674529, vol. 18, no. 1, January 2000 (2000-01), pages 36-40, XP002636064, ISSN: 0735-6757 'Annex I - Summary of Product Characteristics', [Online] 12 November 2008, XP008143125 Retrieved from the Internet: <URL:http://www.ferriprox.com/aboutferriprox/SPC_solution.pdf> "Ferriprox - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation changes made after 01/06/2004" http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/Ferriprox/038799en8b .pdf document printed November 12, 2008' XP008143738 TAM ET AL.: 'Iron Chelator Research: Past, Present, and Future' CURRENT MEDICINAL CHEMISTRY vol. 10, 2003, pages 983 - 995, XP008118565 GIARDINA ET AL.: 'Chelation Therapy in p-Thalassemia: An Optimistic Update' SEMINARS IN HEMATOLOGY vol. 38, no. 4, October 2001, pages 360 - 366, XP009148211

Beskrivelse

OMRÅDE FOR OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelsen angår nye smaks-maskerte flytende deferiprone-sammensetninger for oral administrasjon.

5 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

Oralt administrerte medikamenter blir gitt til pasienten i mange doseringsformer innbefattende faste former så som kapsler eller tabletter samt flytende former så som oppløsninger, siruper, emulsjoner eller suspensjoner. Farmasøytisk aktive midler administrert i fast doseringsform er vanligvis ment til å svelges hele. Den
10 ubehagelige smaken av medikamentet er vanligvis ikke av betydning når faste orale doseringsformer formuleres fordi medikamentets smak lett kan bli maskert med et ytre belegg.

Barn, eldre personer og mange andre personer innbefattende bevegelseshemmede eller lamme pasienter, har ofte problemer med å svelge tabletter eller kapsler. I
15 disse situasjonene er det ønskelig å gi medikamentet enten i en tyggbar fast form eller en flytende form. For mange pasienter innbefattende pediatrike og geriatrike pasienter, er en flytende oral doseringsform foretrukket over en tyggbar doseringsform. En flytende doseringsform er spesielt foretrukket for denne klassen av pasienter på grunn av lettheten som de kan svelges med. I tillegg kan pasienter
20 vær mer tilbøyelige til å rette seg etter sin medisinske instruksjon dersom doseringene er lettere å innta, spesielt for produkter administrert i store doser, noe som krever flere tabletter på en gang.

Enkelte flytende farmasøytiske sammensetninger formulert for anvendelse av pediatrike eller geriatrike pasienter, blir ofte fremstilt ved å male en tablett-
25 doseringsform til et pulver og blande pulveret med et fortynningsmiddel. En slik formulering kan forårsake noe av medikamentet å forbli uoppløst for derved å påvirke den terapeutiske doseringen av medikamentet i sammensetningen. I tillegg eksponerer pulveret den ubehagelige smaken av det farmasøytisk aktive middelet, noe som kan resultere i mangel på godtakelse grunnet den uakseptable smaken.
30 Det er lett å forstå at slike sammensetninger er upraktiske og kan resultere i underdosering eller dårlig godtakelse.

Et vanlig formuleringsproblem assosiert med flytende farmasøytiske doseringsformer (så som oppløsninger (innbefattende siruper eller suspensjoner)) er maskering av den ubehagelige smaken som et farmasøytisk aktivt middel ofte oppviser når administrert i en flytende doseringsform. Mange aktive ingredienser så som anti-

5 otika, har en sterk, ubehagelig og bitter smak. Deferiprone har en spesielt ekstremt bitter smak som forklart i Merck Index. Tidligere forsøk på å fremskaffe akseptable og smakelige flytende deferiprone-formuleringer har vært uten hell.

Pfertec Limited of London England hadde tidligere fremstilt en flytende deferiprone-formulering som aldri ble godtatt, men som ble solgt som et forskningsmedikament

10 kun til leger for anvendelse i pasienter på en navngitt pasientbasis. Smaken var ubeskrivelig ubehagelig. Det var ingen beskrivelse av detaljene av den flytende deferiprone-sammensetningen fra Pfertec, men smakssammenligninger utført av søker, viste at de ikke klarte å produsere et smakelig produkt for kommersielle formål.

15 Den tidligere teknikk har vist utstrakt anvendelse av en eller en kombinasjon av forskjellige smaksettende metoder for å maskere den bitre smaken av medikamentet. For eksempel kan en smak bli valgt som komplementerer smaken av preparatet, eller en smak med lengre intensitet og sterkere smak enn medikamentet kan bli brukt. Høye nivåer av søtningsstoffer blir ofte brukt for å overdøve bitterhet

20 med sødme. Smaksløkene kan også bli bedøvet med mentol- eller mintsmaaker. Disse tilnærminger er generelt ikke veldig effektive til å maskere smaken av et bittert medikament, og et smakssystem som virker med et medikament virker ofte ikke med et annet medikament.

Den tidligere teknikk indikerer at smaksmaskeringen kan bli oppnådd ved å øke

25 viskositeten av flytende preparater. Forskjellige kombinasjoner av viskositetsmodifiserende midler for smaksmaskering eksisterer i patentlitteraturen. For eksempel gir US patent nr. 5.616.621 påståtte smaksmaskerte flytende preparater ved å øke viskositeten med en kombinasjon av polyetylenglykol og natriumkarboksymetylcellulose og US patent nr. 5.658.919 beskriver påstått smaksmaskering av en acetaminofen-suspensjon ved å bruke et suspensjonssystem bestående av xanthan-

30 gummi og en blanding av celluloseholdige polymerer. Økningen i viskositet er antatt å begrense kontakten av medikamentet med tungen, antatt ved å senke vannopptak fra spytt i det viskøse væskemedikamentet, noe som kan føre til fortykning og oppløsning av det smaksforverrende inntatte medikament. Denne metoden er

35 kum moderat nyttig til å redusere bitterhet, spesielt ved høyt medikamentinnhold.

Selv om bitterhet kan bli redusert initialt, blir bitter ettersmak påtrengende etter svelging fordi tykke preparater er vanskeligere å skylle ned og etterlater således noe gjenværende viskøst væskemedikament i munnen etter svelging. Denne bitre ettersmaken blir mer fremhevet med inntak av vann grunnet reduksjonen i viskositet og fortynning av det gjenværende medikamentet samt etterfølgende oppløsning av medikamentet i munnen.

Flere andre tilnærminger har blitt fulgt for å komme den ubehagelige smaken av et medikament i et væskeformat til livs. US pat. nr. 5.730.997 illustrerer bruken av en hyperosmotisk væske som benytter et sukkerderivat og maltosesirup for smaksmaskering. US pat. nr. 5.154.926 krever reduksjon av den bitre smaken av acetaminofen-sirup ved å bruke et vannoppløselig makromolekyl med en polyhydrisk alkohol og/eller polymer av en polyhydrisk alkohol med MW 300-400. US pat. nr. 5.763.449 og 5.962.461 beskriver bruken av en kombinasjon av polvidon, C3-C6 polyol og ammoniumglycyrrhizinat for smaksmaskering. EP-søknad nr. 1025858A1 beskriver fjerning av bitterhet av basiske medikamenter ved å kombinere propylen-glykol med povidon og/eller kopolyvidon.

I tilfellet med utvikling av en smakelig formulering for et flytende deferiprone-produkt, ble flere metoder benyttet uten hell, noe som resulterte i et produkt som ikke var mer smakelig enn Pftertec-produktet. Således ble en serie av forsøksstrinn tatt for å overvinne vanskelighetene som oppleves ved utvikling av en flytende formulering for deferiprone og som har en god smak.

Det er følgelig et primært aspekt av oppfinnelsen å fremskaffe en flytende deferiprone-formulering som bruker en smaksmaskerende sammensetning rettet spesielt mot den vonde smaken som dannes av deferiprone.

Det er enda en annen gjenstand for forliggende oppfinnelse å fremskaffe en smaksmaskert flytende deferiprone-formulering hvor den smaksmaskerende sammensetningen omfatter en smaksmaskerende effektiv mengde av sukralose og eventuelt minst et smaksstoff.

Ytterligere og andre mål for oppfinnelsen vil bli tydelige for fagpersonen når den følgende oppsummering av oppfinnelsen og den mer detaljerte beskrivelsen av foretrukne utførelsesformer gitt heri, blir presentert.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Foreliggende oppfinnelse omfatter en smakelig flytende deferiprone-formulering som i hovedsak maskerer den svært bitre og ellers ubehagelige smaken av medikamentet deferiprone.

- 5 Foreliggende oppfinnelse fremskaffer også en ny smakstilsatt og smaksmaskert smakelig deferiprone-formulering.

Ifølge et primært aspekt av oppfinnelsen er det fremskaffet en oral flytende farmasøytisk formulering omfattende deferiprone og en smaksmaskerende sammensetning, hvor nevnte smaksmaskerende sammensetning omfatter en effektiv mengde
10 av et søtningsmiddel (så som sukralose) per liter væskesammensetning, en effektiv mengde av et fortyknings og suspensjonshjelpemiddel (f.eks. hydroksyetylcellulose) per liter av flytende sammensetning, en effektiv mengde av et fuktemiddel (så som glyserin) per liter av flytende sammensetning og en effektiv mengde av minst et smaksstoff per liter flytende sammensetning, hvor en sluttform av nevnte
15 smaksmaskerte farmasøytiske formulering har en i hovedsak ikke-bitter god smak.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er det fremskaffet en smaksmaskert smakelig flytende deferiprone-formulering hvor den smaksmaskerende formulering ytterligere omfatter en smaksmaskerende effektiv mengde av et kunstig søtningsstoff og minst et smaksstoff.

- 20 Foretrukket er smaksstoffet valgt fra gruppen bestående av naturlige smaksstoffer, naturlige fruktsmaker, kunstige smaksstoffer, kunstige fruktsmaker, peppermynte, peppermynteoljer og blandinger derav. For eksempel, uten å begrense smaken som skal inkorporeres i formuleringen, kan smaksstoffet være valgt fra kirsebær, drue, jordbær, blodappelsin, melon, banan og sitrus-vanilje.

- 25 I en utførelsesform omfatter sammensetningen mer enn ett smaksstoff.

Foretrukket er søtningsstoffet sukralose. Mer foretrukket er sukralose til stede i en mengde fra omkring 5 gram til omkring 30 gram per liter av sammensetningen.

- I en annen utførelsesform omfatter formuleringen ytterligere glyserin. Foretrukket er mengden av glyserin fra omkring 100 til omkring 900 gram per liter av sammensetningen.
30

I atter en annen utførelsesform omfatter formuleringen ytterligere hydroksyetylcellulose. Foretrukket er mengden av hydroksyetylcellulose fra omkring 0,5 til omkring 3 gram per liter av sammensetningen.

5 Fortrinnsvis har nevnte flyende farmasøytiske formulering en pH fra omkring 2,5 til omkring 5.

I en utførelsesform er deferiprone til stede ved omkring 20 til omkring 200 gram per liter av sammensetningen.

I en annen utførelsesform omfatter formuleringen ytterligere konsentrert saltsyre for foretrukket å justere pH derav og fortrinnsvis i området 2,5 til 5,0.

10 Søtningsmiddelet kan være valgt fra gruppen bestående av høyintensitets kunstige søtningsstoffer så som aspartam, sukralose, sakkarin eller liknende.

Foretrukket er nevnte søtningsmiddel til stede ved omkring 0,1 til omkring 3 vektprosent.

15 Mest foretrukket er deferiprone til stede ved en mengde på omkring 50 til 200 gram per liter av sammensetningen.

I henhold til atter et aspekt av oppfinnelsen er det fremskaffet en smakelig flytende farmasøytisk formulering omfattende: omkring 50-200 gram av deferiprone per liter av formuleringen, omkring 15 gram av sukralose per liter av formuleringen, omkring 500 gram av glyserin per liter av formuleringen, omkring 1 gram av hydroksyetylcellulose per liter av formuleringen, omkring 59 gram av konsentrert saltsyre per liter av formuleringen, omkring 0,40 gram av FD&C Yellow no. 6 per liter av formuleringen, omkring 2 gram av kunstig kirsebærsmak per liter av formuleringen, omkring 10 gram av peppermynteolje per liter av formuleringen og en tilstrekkelig mengde av rensset vann for å gi en liter av formuleringen.

20

25 I en annen utførelsesform kan nevnte formulering bli brukt i jernoverbelastede forhold hos hjertet, mitokondriene eller i sentralnervesystemet innbefattende hjernen.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Kunstige søtningsstoffer som kan bli brukt i foreliggende oppfinnelse, innbefatter, og er ikke begrenset til, aspartam, sakkarin, natriumsakkarin, sukralose eller blandinger derav. Den smaksmaskerende effektive mengde av et kunstig søtningsmiddel er den mengde hvorved den bitre smaken av deferiprone blir maskert og den flytende farmasøytiske formuleringen er smakelig.

Aspartam blir brukt som et hjemmesøtningsmiddel samt i drikkevarer og matvareprodukter og farmasøytiske og vitamin-preparater for å øke smakssystemer og å maskere ubehagelige smakskarakteristika. Sammenligningsmessig har aspartam omkring 180-200 ganger søtningseffekten av sukrose. Den smaksmaskerende effektive mengde av sakkarin har et område fra omkring 0,1 til omkring 1 gram per 100 ml.

Natriumsakkarin er vesentlig mer oppløselig i vann enn sakkarin, blir brukt hyppigere i farmasøytiske formuleringer og har omkring 300 ganger søtningseffekten av sukrose. Den smaksmaskerende effektive mengde av natriumsakkarin har et område på fra omkring 0,06 til omkring 5 gram per 100 ml.

Sukralose er særpreget som et intenst søtt, triklorinert karbohydrat som er strukturelt likt sukrose og som har omkring 600 ganger søtningseffekten til sukrose.

Blandinger av kunstige søtningsstoffer så som et forhold på 10 deler til 1 del, har også blitt funnet å ha synergistiske søtningsegenskaper og å forbedre smakskarakteristika for enkelte produkter.

En foretrukket utførelsesform for den smaksmaskerende formuleringen omfatter en smaksmaskerende effektiv mengde av det kunstige søtningsstoffet sukralose. Mengden av anvendt sukralose maskerer den bitre smaken av deferiprone.

Foretrukket har den smaksmaskerende effektive mengde av sukralose et område på fra omkring 0,05 til omkring 2,5 gram per 100 ml. Mer foretrukket har den smaksmaskerende effektive mengde av sukralose et område på fra omkring 0,5 til omkring 3 gram per 100 ml. Enda mer foretrukket er den smaksmaskerende effektive mengde av sukralose omkring 1 gram per 100 ml.

Smaksmiddelet som anvendes, er av typen og mengden som er ønsket for å forsterke smakligheten av den spesielle flytende farmasøytiske formuleringen for den tiltenkte forbruker. Smaksstoffer som kan bli brukt i foreliggende oppfinnelse innbefatter, og er ikke begrenset til naturlige smaksstoffer, naturlige fruktsmaker, kunstige smaker, kunstige fruktsmaker, smaksforsterkere samt blandinger derav. Naturlige smaker, kunstige smaker samt blandinger derav innbefatter, og er ikke begrenset til mynte (så som peppermynte eller spearmint) og mentol. Naturlige fruktsmaker, kunstige fruktsmaker eller blandinger derav innbefatter, men er ikke begrenset til kirsebær. Kun som eksempel og uten å begrense smaken som skal inkorporeres i formuleringen, kan smaksmiddelet være valgt fra kirsebær, drue, jordbær, blodappelsin, melon, banan og sitron-vanilje. Selv om smaksmidler generelt blir tilsatt som en mindre komponent av den smaksmaskerende sammensetningen i mengder som er effektive til å gi en god smak til den flytende farmasøytiske formuleringen, er tilsetningen av minst et smaksstoff foretrukket, og mer foretrukket kan mer enn et smaksstoff ble benyttet.

En annen utførelsesform av den smaksmaskerende sammensetningen omfatter ytterligere en smaksmaskerende effektiv mengde av et kunstig søtningsmiddel, minst et smaksstoff et eventuelt søtningsmiddel og et eventuelt av-bitrende middel eller blandinger derav.

En pH-stabilisator så som saltsyre, kan eventuelt bli tilsatt til den smaksmaskerende flytende farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse for å stabilisere pH og forhindre mikrobiell vekst. Saltsyre blir fordelaktig tilsatt siden en lavere pH vil forhindre mikrobiell vekst og forsterke stabiliteten av produktet.

Fargestoffer kan også bli inkorporert for å gi en tiltalende farge til den smaksmaskerte flytende farmasøytiske formuleringen. Passende fargestoffer er velkjente for fagpersonen og er slike som er regnet som sikre for menneskelig konsumpsjon av relevante samfunnsmessige regulatoriske myndigheter og som unngår kjemiske inkompatibiliteter med andre ingredienser.

For ytterligere å illustrere foreliggende oppfinnelse og fordelene derav, er de følgende spesielle eksempler gitt med en forståelse at disse eksemplene er kun ment til å være illustrasjoner uten å virke som noen begrensning av omfanget av foreliggende oppfinnelse.

Formuleringsutviklingsrasjonale for valg av formulering

En deferiprone oral oppløsning ble utviklet for å lette administrasjonen av den aktive bestanddel til pasienter med systemiske jernoverbelastning så som dem med transfusjons-avhengig talassemi eller dem med andre lidelser som kan kreve en oral jernchelator så som visse nevrodegenerative sykdommer og som også har vanskeligheter for å svelge tabletter, spesielt når flere tabletter av gangen er nødvendig.

Deferiprone oral oppløsning ble først utviklet for et fase I, åpenmerket, enkeltdose, treveis overkrysnings relativ biotilgjengelighetsstudium av deferipronetabletter i forhold til deferiproneoppløsning under fastende og ikke-fastende betingelser i 15 friske individer. I studien ble biotilgjengeligheten av tre 500 mg tabletter av deferiprone sammenlignet med den av en 1500 mg dose av deferiprone oral oppløsning.

Den initiale utviklingsmessige formulering av deferiprone oral oppløsning inneholdt deferiprone, saltsyre, glyserin, natriumsakkarin, peppermynteolje, bitter blokkeringsstype-smak og rensset vann. Hydroksyetylcellulose (Type H) ble så tilsatt til denne formuleringen for å øke viskositeten for å tilføre dispergeringsenkelhet. Denne formuleringen ble brukt i studien.

Etterfølgende ble natriumsakkarinet og bitterhetsblokkeringsstype-smaken benyttet i den orale formuleringen erstattet med sukralose og kunstig kirsebærsmak. Dette hjalp til med å forbedre produktsmaken. Et fargestoff, FD & C Yellow No.6, ble tilsatt til sluttformuleringen for å forbedre utseendet av produktet. Glyserolnivået ble øket noe. Den modifiserte formuleringen ble brukt for å fremstille den kliniske batchen for studien som var en fase I, randomisert, åpen-merket, komparativ, toveis overkrysnings biotilgjengelighetsstudie av deferiprone oral oppløsning og deferiprone-tabletter under fastende forhold i 42 friske individer. Den modifiserte formuleringen ble også brukt for å fremstille stabilitets-batchene og er foreslått for fremtidig kommersiell fremstilling.

Tabell 1 Komparativ beskrivelse av deferiprone oral oppløsning-formulering

Ingrediens og kvalitets-standard	F1 (initial utviklings-formulering)	Sammensetning (g/l) F2	F3 (foreslått for kommersiell produksjon)
Deferiprone	100,00	100,00	100,00
Saltsyre NF/EP	50,0	50,0	59,0
Glyserin EP	250,00	600,00	500,00
Hydroksyetyl-cellulose Type H	Ikke anvendt	1,00	1,00
Natrium-sakkarin USP	3,00	3,00	Ikke anvendt
Peppermynte-olje	0,100	0,10	0,10
Bitter Blokkerings-type smak	2,00	2,00	Ikke anvendt
Sukralose NF	Ikke anvendt	Ikke anvendt	15,0
Kunstig kirsebær-smak	Ikke anvendt	Ikke anvendt	2,00
FD&C Yellow No. 6	Ikke anvendt	Ikke anvendt	0,40
Renset vann USP	q.s. til batch-størrelse	q.s. til batch-størrelse	q.s. til batch-størrelse

Et fase I, randomisert, åpen-merket, komparativt, to-veis overkryssende biotilgjengelighetsstudium av deferiprone oral oppløsning og Ferriprox® (deferiprone)-tabletter under fastende forhold ble utført med de følgende resultater. Den enda ikke merkede formulering ble brukt for å fremstille den kliniske batch for studium. Deferiprone oral oppløsning og Ferriprox® (deferiprone)-tabletter ble brukt i studien for å bestemme biotilgjengeligheten av den orale oppløsningen mot tablettene i friske individer under fastende forhold. De to formuleringene ble funnet å være bioekvivalente.

Ved fremstilling av en smakelig formulering ble det bestemt at en slik kunne kun bli oppnådd via empirisk undersøkelse. Følgelig ble en serie studier utført, noe som førte til etablering av en foretrukket formulering til behandling av pasienter med talassemi. Den mest utpregede av disse studier er beskrevet nedenfor. Etterfølgende ble en formulering som anvender en lavere konsentrasjon og en forskjellig

farge, utviklet for å behandle pasienter med jern-relaterte nevrodegenerative sykdommer som også blir betraktet som en del av oppfinnelsen beskrevet heri.

For å bestemme en formulering som kunne bli brukt klinisk, ble en serie forsøk utført ved å bruke en rekke av søtningsstoffer og substanser som maskerer smaken
5 av bitter deferiprone oral oppløsning.

Smakstesting:

For å bestemme den mest egnede smaken og smaksopplevelsen ble en serie forsøk utført med en gruppe på 7 frivillige som ikke ble opplyst i forhold til sammensetningen av de forskjellige formuleringene.

10 Forsøk #1

Seks forskjellige formuleringer av Deferiprone oral oppløsning ble fremstilt ved å bruke forskjellige kunstige smaker: 1. kirsebær, 2. Sitron-lime, 3. Drue, 4. Jordbær, 5. Blodappelsin og 6. sitrus-vanilje mens alle de øvrige eksipienter var de samme som den opprinnelig presenterte formuleringen.

- 15 1. Prøvene ble randomisert og gitt et prøvenummer av 1-6.
2. Separate plastskjeer ble brukt for hver av prøvene.
3. En randomisert og individualisert liste av prøvetesting ble gitt ut.
4. Et scoringsark for smaks- og smakstolerbarhetsrangering ble gitt ut.
5. Vann ble gitt for skylling etter hvert forsøk og skyllevannet ble spyttet i en
20 beholder.
6. Deltakere smakte på og svelget en prøve av hver formulering som per individualiserte lister.
7. Testrekkefølgen var forskjellig for hvert individ for å minimalisere påvirkningen av rekkefølge på resultatene.
- 25 8. Etter hver smaking rangerte deltakerne det utvalgte produktet ved å bruke en 1-10 skala hvor 1 er den minst akseptable verdi og 10 den mest akseptable.

Forsøk #2

Kirsebær var den beste smaken. Imidlertid var det behov for ytterligere forbedring av smakligheten av formuleringen. En forskjellig konsentrasjon av søtningsstoff ble
30 brukt og et annet sett av fem formuleringer ble fremstilt ved å holde alle eksipien-

ter like bortsett fra for forskjellige konsentrasjoner av søtningsstoffer som opplistet nedenfor.

Formulering #1 Natriumsakkarin 6 g/l

Formulering #2 Natriumsakkarin 6 g/l + NaCl (0,9%)

5 Formulering #3 Natriumsakkarin 0,5 g/l + Acesulfam K 4,70 g/l

Formulering #4 Natriumsakkarin 1,5 g/l + D-fruktose 180 g/l

Formulering #5 Natriumsakkarin 3 g/l

Den foretrukne formulering var den med var den med 6 g/l konsentrasjon av sakkarin, men ytterligere endringer var ønsket ettersom smaken ikke hadde blitt
10 optimalisert.

Forsøk #3

Søtningsmiddelet ble forandret til aspartam. Etter en ny runde med smakstesting ble formuleringen med 10 g/l aspartam den mest akseptable formuleringen med hensyn til smakstolerbarhet, men aspartam er uønsket ved pH under 3,4 og dette
15 ble bekreftet ved å teste nedbrytningen av aspartam etter 2 måneders lagring.

Forsøk #4

Nå som sakkarin og aspartam ble ustabile, ble et annet søtningsmiddel "xylitol" anvendt for å fremstille et annet sett av fire formuleringer (igjen ved å holde alle andre eksipienter like) som opplistet nedenfor.

20 Formulering #1 Xylitol 30%

Formulering #2 Xylitol 40%

Formulering #3 Xylitol 20% + natriumsakkarin 0,3%

Formulering #4 Xylitol 30% + natriumsakkarin 0,3%

Deltakerne konkluderte at smaken av formuleringene med xylitol var uakseptabel.
25 Xylitol undertrykte til og med smaken av kirsebær i formuleringen.

Forsøk #5

Sukralose ble brukt som en 2% oppløsning av sukralose i 100 mg/ml av deferiprone.
ne.

Et sett av 3 formuleringer med 0,5%, 1,0% og 2,0% av sukralosekonsentrasjon ble fremstilt. Formuleringen med 2% sukralose var foretrukket.

Ytterligere studier ble utført med aspartam ved å bruke et sett av formuleringer ved 0,5%, 1,0%, 1,3%, 1,5% og 1,7% konsentrasjon av aspartam.

- 5 For å gjøre smakstest-resultatene mindre påvirket av de tidligere formuleringene, ble deltakerne gitt kjeks å tygge mellom testene for å nøytralisere enhver ettersmak som kunne påvirke smaken av andre formuleringer. Igjen for å unngå enhver påvirkning fra reaksjonen, kommentarer eller kroppsspråk fra andre deltakere, ble testingen utført separat.
- 10 Smaken av vår formulering var my mer tolererbar enn Pfortec-produktet som er en flytende formulering av deferiprone benyttet som en uakseptabel referanse for sammenligning. Den følgende tabell gir detaljer ved produktutviklingen.

FARMSØYTISK UTVIKLING

NAVN: Deferiprone Oral Oppløsning (US/CAN)		PORSJON NR:
STYRKE: 100 mg/ml	BATCHSTØRRELSE: 1 l	PRODUKTKODE:
MATERIALE	MATERIALE NR.	MENGDE/l
Deferiprone		100,00 g
Gylserin USP	35158	600,00 g
Saltsyre NF/EP	35162	50 ml
Hydroksyetylcellulose NF Type H	35163	1,00 g
Natriumsakkarin USP	35292	3,00 g
Peppermyntheolje	35264	0,10 g
Bitter smakstypeblokkerer	207184	2,00 g
Kunstig kirsebærsmak	35009	2,00 g
Renset vann USP/EP	35244	q.s. til 1 l

FARMASØYTISK UTVIKLING**Bulkformuleringsprosedyre**

NAVN: Deferiprone oral oppløsning (EU)		MATERIALE NR:
STYRKE: 100 mg/ml	BATCHSTØRRELSE: 1l	PRODUKTKODE: 1863 (EU)
FORPAKNING:		EXPT.NR: f3 (12-F2)
BESKRIVELSE: En klar lyst gul oppløsning med peppermynte og kirsebærsmak-aroma		

MATERIALE	MATERIALENR.	MENGDE/I	MENGDE/BATCH
Deferiprone		100,00 g	100,00 g
Glyserin USP	35158	500,00 g	500,00 g
Saltsyre NF/EP	35162	50 ml	50 ml
Hydroksyetylcellulose NF Type H	35163	1,00 g	1,00 g
Sukralose NF	226796	15,00 g	15,00 g
Kunstig kirsebærsmak	35009	2,00 g	2,00 g
Peppermynteolje	35264	0,10 g	0,10 g
Renset vann USP/EP	35244	q.s. til 1 l	q.s. til 1 l

5 **Deferiprone oral oppløsning inneholder de følgende eksipienter:**

Hydroksyetylcellulose Type HX EP

Denne eksipienten har en dobbelt funksjon i formuleringen av deferiprone oral oppløsning idet den virker som et fortykningsmiddel og som et suspensjonshjelpemiddel. Den blir brukt i orale og topiske medikamentprodukter som en inert bestanddel. Den blir inkorporert ved 0,1% w/v i denne formuleringen. Den løser seg lett opp i vann for å gi en klar, glatt, ikke-tiksotropisk oppløsning. Den har utmerket kompatibilitet med en mengde ingredienser.

Glyserol EP

Denne eksipienten utfører en dobbelt funksjon i formuleringen av deferiprone oral oppløsning ved å virk som et fuktende middel og som et søtningsstoff. Som et fukttemiddel fremmer glyserol retensjonen av fuktighet. Som et søtningsstoff gir den en god smak i kombinasjon med sukralose NF, kirsebærsmak og peppermynteolje. I flytende farmasøytiske formuleringer blir glyserol tilsatt ved konsentrasjoner over

20% for å virke som et preserverende middel. I denne formuleringen blir den inkorporert ved 50% w/v, noe som legger til tekstur til produktet og gjør det lettere for pasienten å svelge.

Sukralose NF

- 5 Denne eksipienten virker som et søtningsmiddel. Den blir inkorporert ved 1,5% w/v i denne formuleringen. Sukralose blir mye brukt innen matvareindustrien som et ikke-nærende, høy-intensivt søtningsstoff som er omkring 600 ganger søtere enn sukker. Sukralose brytes ikke ned i menneskekroppen; den er ikke kaloriholdig og fremmer ikke nedbrytning av tennene.

10 Kunstig kirsebærsmak

Denne eksipienten virker som et smaksstoff; den blir inkorporert i formuleringen ved 0,2% w/v. Dens tilstedeværelse har til hensikt å øke smakeligheten av den orale oppløsningen.

Saltsyre NF/EP

- 15 Denne eksipienten virker som et surgjørende middel; den blir inkorporert i formuleringen ved 5,9% w/v.

Peppermynnteolje

- Denne eksipienten virker som et smaksstoff; den blir inkorporert i formuleringen ved 0,01% w/v. Dens tilstedeværelse er for å øke smakeligheten av den oral oppløsningen.
- 20

FD & C Yellow No. 6

Denne eksipienten virker som et fargestoff; den blir inkorporert i formuleringen ved 0,04% w/v.

Bulkformuleringsfremgangsmåte

MATERIALE	MATERIALE NR.	MENGDE/I	MENGDE/BATCH
Deferiprone		100,00 g	100,00 g
Glyserin USP	35158	500,00 g	500,00 g
Saltsyre NF/EP	35162	50 ml	50 ml
Hydroxyetylcellulose NF Type H	35163	1,00 g	1,00 g
Sukralose NF	226796	15,00 g	15,00 g
Kunstig kirsebærsmaak	35009	2,00 g	2,00 g
Peppermynnteolje	35264	0,10 g	0,10 g
FD & C Yellow No. 6 (#10-21-DA-4415)	35285	0,4 g	0,4 g
Renset vann USP/EP	35244	q.s. til 1 l	q.s. til 1 l

FARMASØYTISK UTVIKLING5 **Bulkformuleringsprosedyre****PROSEDYRE:**

1. I en egnet beholder ta omkring 30% batchstørrelse av renset vann USP/EP. Start med å varme opp og blande ved å bruke en propellblander inntil en virvel blir dannet. Under oppvarming og blanding tilsett sakte hydroxyetylcellulose NF Type H inn i beholderen og bland inntil oppløst (20 min.).
10 Hastighetsavlesning 588 rpm
2. Avkjøl det ovennevnte til romtemperatur. Under blanding tilsett glyserin USP til den ovennevnte beholderen og bland inntil uniform oppløsning blir oppnådd (5 min.).
15 Hastighetsavlesning 653 rpm
3. Under blanding tilsett deferiprone til det ovennevnte og bland inntil uniform dispersjon blir oppnådd (10 min.).
Hastighetsavlesning 653 rpm

4. Under blanding tilsett saltsyre NF/EP til det ovennevnte og bland inntil en klar oppløsning blir oppnådd (10 min.).
Hastighetsavlesning 653 rpm
 5. Under blanding tilsett sukralose NF/EP til det ovennevnte og bland inntil oppløst (12 min.).
Hastighetsavlesning 653 rpm
 6. Under blanding tilsett peppermynteolje og kunstig kirsebærsmak til det ovennevnte og bland (10 min.).
Hastighetsavlesning 653 rpm
 - 10 7. Løs opp FD & C Yellow No. 6 (#10-21-DA-4415) i 2% batchstørrelse av rensset vann USP/EP og bland ved å benytte en magnetisk rører.
 8. Under blanding av oppløsningen i trinn 6, tilsett fargeoppløsning fra trinn 7 til trinn 6.
 - 15 9. Bring volumet fra trinn 8 til endelig batchstørrelse ved å bruke rensset vann USP/EP.
Bland nøye (5 min.).
Hastighetsavlesning 653 rpm
 10. Sjekk pH av sluttblanding (område 2,8-3,0)
- Et preservativ kan eller behøver ikke bli inkludert med formuleringen. I eksempelet som følger ble metylparaben NF og propylparaben NF brukt til å evaluere verdien av et preserveringsmiddel i sluttformuleringen. Andre passende preservativer kan også bli brukt forutsatt at de blir valgt ved å vurdere tilstrekkelig den effekten de kan ha på andre egenskaper av formuleringen

FREMSTILLING AV PRESERVATIVER STAMOPPLØSNING:

- 25 Plasser 23,9 g av rensset vann USP/EP i en fortarert egnet beholder og varm den til 80°C-90°C og tilsett 1,00 g av metylparaben NF og 0,10 g av propylparaben NF. Bland grundig inntil oppløst. Benytt denne stamoppløsningen i trinn #8 som følger:
Merk: Vekten av stamoppløsningen skal være 25,0 g.

Del #	Mengde av stamoppløsning som skal tilsettes	% av Markør krav	Metylparaben NF	Propylparaben 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 gg	100%	0,2 g	0,02 g

FREMANGSMÅTE:

1. I en egnet beholder ta omkring 30% batchstørrelse av rensset vann USP/EP og start oppvarming 80°C - 90°C og blanding ved å bruke en propellblander. Ved å
5 fortsette å blande og å opprettholde temperaturen, tilsett sakte hydroksyetylcellulose NF Type H og bland inntil oppløst.
2. Kjøl ned den ovennevnte oppløsningen til romtemperatur.
Under blanding tilsett glyserin USP til den ovennevnte beholderen og bland inntil uniform oppløsning er oppnådd.
- 10 3. Under blanding tilsett deferiprone til det ovennevnte og bland inntil uniform dispersjon er oppnådd.
4. Under blanding tilsett saltsyre NF/EP til det ovennevnte og bland inntil en klar oppløsning er oppnådd.
5. Under blanding tilsett sukralose NF/EP til det ovennevnte og bland inntil
15 oppløst.
6. Under blanding tilsett peppermynteolje og kunstig kirsebærsmak til det ovennevnte og bland inntil uniform.
7. Løs opp FD & C Yellow No. 6 (#10-21-DA-4415) i 2% batchstørrelse av rensset vann USP/EP og bland ved å bruke en magnetrører.
- 20 8. Fordel det ovennevnte i 5 like deler per vekt. Til hver det tilsett angitt mengde stamoppløsning (se ovenfor for mengde av stamoppløsning som skal tilsettes) for å få d merkede krav av preservativer. Noter som angitt.

9. Bring volumet av hver del fra det ovennevnte trinn til 200 ml med rensset vann USP/EP. Bland hver del nøy inntil uniform.

10. Sjekk pH av den endelige bulkoppløsning (område 2,8 – 3,0)

Tolererbarheten, sikkerheten og effektiviteten av vår flytende formulering av deferiprone ble vurdert i et multinasjonalt, åpent merket studium i 100 jern-
5 overbelastede pediatriske pasienter (≤ 10 års alder) med transfusjons-avhengig anemi. Deferiprone ble gitt i en spesiell formulering for å maskere smaken, likende den beskrevet, ved å bruke en konsentrasjon på 100 mg/ml ved en total daglig dose på 50 mg/kg, fordelt i 3 doser, i de første 2 uker og så øket til en total daglig
10 dose på 75 mg/kg eller 100 mg/kg/dag om nødvendig. Den orale oppløsningen ble godt tolerert av alle barn og det var ingen uventede uheldige reaksjoner. Faktisk antydte dataene at det var lavere hyppighet av gastrointestinale uheldige reaksjoner (oppkast; 6% av pasientene; buksmerte = 3% og ingen rapporter om kvalme) enn det som har blitt rapportert med tablettformuleringen av deferiprone (kvalme
15 = 16% av pasientene; oppkast = 13%; buksmerte = 14%) i tidligere studier.

Patentkrav

1. Oral farmasøytisk flytende formulering omfattende deferiprone ved omkring 20 til omkring 200 gram per liter av formuleringen samt en smaksmaskerede sammensetning, hvor nevnte smaksmaskerende sammensetning omfatter:
 - 5 en effektiv mengde av et søtningsmiddel per liter av flytende formulering, hvor nevnte søtningsmiddel er valgt fra gruppen bestående av aspartam, sakkarin, natriumsakkarin, sukralose samt blandinger derav,
 - en effektiv mengde av et fortykningsmiddel og suspensjonshjelp per liter av flytende formulering, hvor nevnte fortykningsmiddel og suspensjonshjelpemiddel er 10 hydroksetylcellulose og hvor mengden av hydroksetylcellulose er fra omkring 0,5 til omkring 3 gram per liter av formuleringen,
 - en effektiv mengde av et fuktemiddel per liter av flytende formulering, hvor nevnte fuktemiddel er glyserin og hvor mengden av glyserin er fra omkring 100 til omkring 900 gram per liter av formulering, og
 - 15 en effektiv mengde av minst et smaksstoff, hvor nevnte smaksstoff er valgt fra gruppen bestående av naturlige smaker, naturlige fruktsmaker, kunstige smaker, kunstige fruktsmaker, peppermynte, peppermynteoljer og blandinger derav,
 - hvor en sluttform av nevnte orale flytende farmasøytiske formulering har en i hovedsak ikke bitter og tolererbar smak.
- 20 2. Formulering ifølge krav 1, hvor smaksstoffet er valgt fra gruppen bestående av kirsebær, drue, jordbær, blodappelsin, melon, banan og sitrus-vanilje samt blandinger derav.
3. Formulering ifølge krav 1, omfattende mer enn et smaksstoff.
4. Formulering ifølge krav 1, hvor søtningsstoffet er sukralose.
- 25 5. Formulering ifølge krav 4, hvor sukralose er til stede i en mengde fra omkring 5 gram til omkring 30 gram per liter av formuleringen.
6. Formulering ifølge krav 1, hvor nevnte flytende farmasøytiske formulering har en pH fra omkring 2,5 til omkring 5,0.
7. Formulering ifølge krav 6, ytterligere omfattende konsentrert saltsyre.

8. Formulering ifølge krav 1, hvor nevnte søtningsstoff er valgt fra gruppen bestående av det høyintensitets kunstige søtningsstoff aspartam, sukralose og sakkarin.
9. Formulering ifølge krav 1, hvor nevnte søtningsstoff er til stede ved omkring 0,1 til omkring 3 vektprosent.
10. Formulering ifølge krav 1, hvor deferiprone er til stede i en mengde på omkring 50 gram til omkring 200 gram per liter av formuleringen.
11. Formulering ifølge krav 2, hvor smaksstoffet omfatter kunstig kirsebærsmak.
12. Formulering ifølge krav 11, hvor peppermyntolje er tilsatt som en ytterligere smak.
13. Smakelig flytende farmasøytisk formulering ifølge krav 1, omfattende omkring 50-200 gram av deferiprone per liter av formuleringen, omkring 15 gram av sukralose per liter av formuleringen, omkring 500 gram av glyserin per liter av formuleringen, omkring 1 gram av hydroksyetylcellulose per liter av formuleringen, omkring 59 gram av konsentrert saltsyre per liter av formuleringen, omkring 0,40 gram av FD&C Yellow No. 6 per liter av formuleringen, omkring 2 gram av kunstig kirsebærsmak per liter av formuleringen, omkring 0,10 gram av peppermynteolje per liter av formuleringen og en tilstrekkelig mengde av rensset vann for å gi 1 liter av formuleringen.
14. Formulering ifølge ethvert av kravene 1 til 13, hvor nevnte formulering er for anvendelse ved behandling av overbelastningsforhold av hjertet, mitokondriene eller sentralnervesystemet innbefattende hjernen.