

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 868 955**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 47/18 (2007.01)
A61K 9/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **06.07.2017** **PCT/EP2017/067005**

87 Fecha y número de publicación internacional: **26.07.2018** **WO18133957**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.07.2017** **E 17737775 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.03.2021** **EP 3570819**

54 Título: **Tratamiento médico que comprende la administración enteral de edaravona**

30 Prioridad:

17.01.2017 EP 17151741

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

22.10.2021

73 Titular/es:

TREEWAY TW001 B.V. (100.0%)
Sevillaweg 142
3047 AL Rotterdam, NL

72 Inventor/es:

MOOLENAAR, SYTSKE HYKE

74 Agente/Representante:

TOMAS GIL, Tesifonte Enrique

ES 2 868 955 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).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento médico que comprende la administración enteral de edaravona

Campo de la invención

- 5 **[0001]** Esta invención se refiere a una composición farmacéutica sólida que contiene 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona) para uso en tratamiento médico, donde dicho tratamiento comprende la dispersión de la composición farmacéutica sólida en un líquido acuoso para producir un líquido administrable por vía enteral, seguida de la administración enteral del líquido administrable por vía enteral a un paciente humano.
- 10 **[0002]** Las composiciones sólidas de edaravona de la presente invención son muy estables y, una vez que la composición se ha disuelto en un líquido acuoso, es fácil de ingerir y proporciona a la edaravona una alta biodisponibilidad oral.
- 15 **[0003]** Ejemplos de enfermedades que pueden tratarse mediante la administración enteral de la presente composición incluyen enfermedades neurodegenerativas, tales como esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y enfermedad de Alzheimer; angiopatía amiloide cerebral (AAC); enfermedades autoinmunes, como la esclerosis múltiple (EM); infarto de miocardio y enfermedades cerebrovasculares, como el accidente cerebrovascular isquémico.

Antecedentes de la invención

- 20 **[0004]** La ELA es un trastorno neurodegenerativo que afecta tanto a las neuronas motoras superiores, ubicadas en el cerebro, como a las neuronas motoras inferiores, ubicadas en la médula espinal y el tronco encefálico. La degeneración de las neuronas motoras superiores generalmente causa espasticidad muscular, mientras que la degeneración de las neuronas motoras inferiores causa debilidad muscular, atrofia muscular y espasmos.
- 25 **[0005]** Los primeros síntomas de la ELA generalmente incluyen debilidad muscular en las manos, brazos, piernas o pies, lo que causa debilidad o espasticidad en estas partes del cuerpo. La enfermedad también puede presentarse en los músculos que controlan el habla o la deglución, lo que produce dificultad para masticar, hablar, tragar y respirar. A medida que la enfermedad progresa, se disemina a otras partes del cuerpo y produce debilidad muscular progresiva y parálisis. Los pacientes con ELA finalmente pierden su capacidad para iniciar y controlar
- 30 **[0006]** Los nervios sensoriales y el sistema nervioso autónomo no se ven afectados, dejando intactos el oído, la vista, el tacto, el olfato y el gusto, así como los músculos involuntarios, como los que controlan los latidos del corazón, el tracto gastrointestinal, el intestino y la vejiga. La función cognitiva generalmente tampoco se ve afectada.
- 35 **[0007]** La mayoría de las personas que desarrollan ELA tienen entre 40 y 70 años, pero la enfermedad también puede presentarse a una edad más temprana. Se ha encontrado que la prevalencia aumenta con la edad. Aunque la ELA está clasificada como una enfermedad rara, es la enfermedad más común de las neuronas motoras. Aproximadamente una o dos de cada 100 000 personas desarrollan ELA cada año, mientras que se estima que la prevalencia de la ELA es de aproximadamente dos casos por cada 100 000 habitantes, con cifras cada vez mayores debido al envejecimiento de la población.
- 40 **[0008]** Actualmente, el riluzol es el único fármaco aprobado para la ELA. Se cree que su efecto reside en su potencial para reducir la señalización del glutamato, un neurotransmisor que se ha encontrado presente en niveles más altos en personas con ELA. Se ha descubierto que el fármaco tiene un efecto beneficioso limitado sobre los síntomas de la ELA y sobre la progresión de la enfermedad. Mejoraría la supervivencia, pero solo en un grado moderado.
- 45 **[0009]** Otros medicamentos recetados a pacientes con ELA tienen como objetivo mejorar la calidad de vida y aliviar los síntomas de la ELA, como calambres y espasmos musculares, estreñimiento, fatiga, salivación y flema excesivas, dolor, depresión y problemas para dormir.
- 50 **[0010]** La edaravona es un agente nootrópico y neuroprotector que se utiliza para ayudar a la recuperación neurológica después de una isquemia cerebral aguda y el consiguiente infarto cerebral. Actúa como un potente antioxidante y elimina en un alto grado los radicales libres, protegiendo contra el estrés oxidativo y la apoptosis neuronal.
- 55

[0011] EP-A 1 405 637 describe el uso de edaravona en el tratamiento de enfermedades de las neuronas motoras, incluida la ELA.

5 **[0012]** EP-A 1 714 960 se refiere al uso de edaravona en el tratamiento de la ELA con uno o más periodos de vacaciones de fármaco durante el periodo de tratamiento.

10 **[0013]** EP-A 2 754 440 describe el uso de edaravona para tratar la ELA en poblaciones específicas de pacientes, donde el agente se administra repitiendo un período de administración de 14 días y un período de vacaciones de fármaco de 14 días, o estableciendo un periodo de administración inicial de 14 días y un periodo inicial de 14 días de vacaciones de fármaco y luego repitiendo un período de administración durante 10 de los 14 días y un período de vacaciones de fármaco de 14 días.

15 **[0014]** CN 1449754 describe la preparación de una composición farmacéutica mediante la mezcla de edaravona con una sustancia alcalina farmacológicamente aceptable y agua para preparar una solución transparente, seguida de liofilización con el fin de producir un polvo liofilizado que puede usarse para preparar una formulación líquida para inyección.

20 **[0015]** CN 103251554 se refiere a una inyección estable de edaravona y un método de preparación de la misma. La inyección de edaravona comprende un ajustador de presión osmótica que comprende cloruro sódico, ácido fosfórico, ácido cítrico monohidrato e hidrogenosulfito sódico, un ajustador de pH, un adyuvante de disolución y un anti-oxígeno, donde el hidróxido sódico no solo se usa como ajustador de pH, sino que también tiene el efecto del adyuvante de disolución, de modo que el tiempo de disolución de los medicamentos principales se acorta considerablemente.

25 **[0016]** Está bien reconocido en la técnica anterior que la biodisponibilidad oral de edaravona es baja y se han llevado a cabo investigaciones para proporcionar formulaciones orales de edaravona que logren una biodisponibilidad oral mejorada.

30 **[0017]** Rong et al. (Hydroxypropyl-Sulfobutyl- β -Cyclodextrin Improves the Oral Bioavailability of Edaravone by Modulating Drug Efflux Pump of Enterocytes, Journal of Pharmaceutical Sciences (2013), DOI 10.1002/jps.23807, 1-13) describen un estudio en el que se investigó el efecto de la hidroxipropil-sulfobutil- β -ciclodextrina sobre la biodisponibilidad y la absorción intestinal de la edaravona. Se observó que el complejo de inclusión de edaravona-ciclodextrina mejoró la hidrosolubilidad de la edaravona y mejoró la biodisponibilidad de edaravona en ratas. La
35 tabla 2 de este artículo muestra que la biodisponibilidad absoluta (F_{abs}) de la edaravona "cruda" administrada por vía oral (suspendida en CMC-Na al 0.5 %) fue solo del 5.23 % (en comparación con la biodisponibilidad del 100 % de la edaravona administrada por vía intravenosa). La tabla 2 muestra además que la biodisponibilidad oral de edaravona podría mejorarse en más de un factor 10 mediante la complejación de edaravona con ciclodextrina.

40 **[0018]** Parikh et al. (Development of a novel oral delivery system of edaravone for enhancing bioavailability, International Journal of Pharmaceutics 515 (2016) 490-500) describen el desarrollo de un sistema de administración oral de edaravona. Los autores describen un nuevo sistema de administración oral (NODS) de edaravona que se compone de una mezcla de Labrasol y un sistema acuoso ácido que se optimizó sobre la base de un estudio de solubilidad y estabilidad. El sistema de administración NODS contenía 30 mg/ml de edaravona.
45 Se investigó la biodisponibilidad oral del sistema de administración NODS *in vivo* en ratas adultas utilizando una dosis equivalente de 30 mg/kg de edaravona. Se observó que la biodisponibilidad oral del sistema de administración NODS era 5.7 veces mayor que la de una suspensión de edaravona que contenía 30 mg/ml de edaravona y carboximetilcelulosa sódica al 0.5 % (ver tabla 2).

50 **[0019]** Parikh et al. (Lipid-based nanosystem of edaravone: development, optimization, characterization and in vitro/in vivo evaluation, Drug Delivery 24 (1); (2017), 962-978) describen un estudio que tenía como objetivo permitir el uso oral de edaravona mediante el desarrollo de un nanosistema con base de lípidos (LNS). Los componentes de LNS, incluyendo aceite, surfactantes y cosurfactantes, se seleccionaron en función de su potencial para maximizar la solubilización en fluidos gastrointestinales (GI), reducir su glucuronidación y mejorar la permeabilidad
55 transmembrana. Se preparó un LNS líquido (L-LNS) en forma de microemulsión, que comprende Capryol™ PGMC (Aceite), Cremophor® RH 40: Labrasol®: TPGS 1000 (1: 0.8: 0.2) (surfactante) y Transcutol® P (cosurfactante). Se observó que la biodisponibilidad oral del L-LNS era casi 11 veces mayor que la de una suspensión de edaravona que contenía 30 mg/ml de edaravona y carboximetilcelulosa sódica al 0.5 % (ver tabla 3).

60 **[0020]** WO 2012/019381 describe una composición farmacéutica oral que contiene edaravona y ciclodextrina en una relación en peso de edaravona con respecto a ciclodextrina de 1: 6-100. El método de preparación comprende los siguientes pasos:

- mezclar β -ciclodextrina o la mezcla de ciclodextrinas que contiene β -ciclodextrina con una cantidad de agua de 1-5 veces en peso,
 - añadir edaravona o su solución en disolvente orgánico a la solución de ciclodextrina,
 - triturar o agitar, y
- 5 • evaporar el agua a una temperatura no superior a 60 °C, con secado por descompresión.

[0021] CN 101 953 832 describe una composición farmacéutica oral que comprende ciclodextrina en combinación con edaravona. Los ejemplos de la solicitud de patente china describen comprimidos, cápsulas y gránulos que contienen el complejo ciclodextrina-edaravona.

10 **[0022]** CN 105 816 423 describe varios sistemas de administración de fármacos que comprenden edaravona. Los ejemplos de esta solicitud de patente china describen la administración oral de edaravona (30 mg/kg) a ratas utilizando sistemas de administración de fármacos automicroemulsionantes (SMEDDS).

15 **[0023]** La edaravona se administra actualmente por vía intravenosa, utilizando ampollas, cuyo contenido se diluye con fluido fisiológico. Sin embargo, la inyección intravenosa es una vía de administración menos atractiva, ya que requiere la presencia de un médico y, por lo tanto, no permite la autoadministración. Además, a muchos pacientes no les gusta recibir un medicamento por inyección.

20 **[0024]** La edaravona es inestable en solución acuosa ya que es propensa a la descomposición por oxidación, mostrando una disminución de la estabilidad a medida que aumenta la concentración. Las soluciones acuosas de edaravona, tales como las formulaciones inyectables, son difíciles de preparar porque la edaravona es escasamente hidrosoluble (aproximadamente 1.85 mg/ml a 25 °C) y porque se disuelve muy lentamente.

Resumen de la invención

25 **[0025]** Entre las diversas formas de administración de fármacos, la administración oral sigue siendo la vía de administración más atractiva y aceptable para los ingredientes farmacéuticos activos. Se prefiere la vía oral debido a su conveniencia que da como resultado altos niveles de aceptación del paciente y satisfacción a largo plazo, lo que a su vez aumenta el valor terapéutico del fármaco. En la mayoría de los casos, permite al paciente autoadministrarse el fármaco sin la ayuda de un médico.

30 **[0026]** Por tanto, es deseable proporcionar formas de dosificación de edaravona que se puedan administrar por vía oral. Sin embargo, las formas de dosificación oral tradicionales, como comprimidos y cápsulas, plantean problemas a los pacientes que tienen dificultad para tragar. Este es a menudo el caso de, p. ej., los pacientes con ELA.

35 **[0027]** Los inventores han diseñado una composición sólida que contiene edaravona que se puede dispersar fácilmente en un líquido acuoso para preparar una solución acuosa de edaravona que puede ser ingerida por un paciente poco después de la preparación. La composición sólida de la presente invención ofrece la ventaja de que la edaravona se disuelve muy rápidamente cuando la composición se introduce en agua.

40 **[0028]** Los inventores han descubierto inesperadamente que la velocidad a la que la edaravona se disuelve en agua aumenta sustancialmente en presencia de un agente alcalinizante. Aunque los inventores no desean ceñirse a la teoría, se cree que cuando se añade edaravona al agua en concentraciones de 0.3 g/l o más, esto da como resultado una reducción significativa del pH ya que la edaravona actúa como un ácido débil. Debido a que la edaravona se disuelve más lentamente a un pH más bajo, la velocidad de disolución de la edaravona disminuye

45 rápidamente cuando se aumenta la dosis en la que la edaravona se introduce en el agua. Los inventores han descubierto que las formulaciones sólidas que contienen edaravona en combinación con un agente alcalinizante logran altas velocidades de disolución de edaravona, especialmente cuando se dosifican en agua a concentraciones equivalentes a al menos 0.3 gramos de edaravona por litro.

50 **[0029]** Los inventores han descubierto además que las soluciones acuosas de edaravona preparadas con la formulación farmacéutica sólida de la presente invención tienen una biodisponibilidad oral sorprendentemente alta. Mientras que el artículo antes mencionado de Rong et al. informó de una biodisponibilidad absoluta de edaravona "cruda" administrada por vía oral de solo un 5.23 %, los inventores han observado una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente un 35 % para las soluciones acuosas de edaravona preparadas con la presente composición

55 farmacéutica sólida.

[0030] Por tanto, un aspecto de la invención se refiere a una composición farmacéutica sólida dispersable en agua para su uso en el tratamiento de una enfermedad, donde dicho tratamiento comprende la dispersión de la composición farmacéutica en un líquido acuoso para producir un líquido administrable por vía enteral que contiene

60 al menos 0.5 gramos de la composición farmacéutica y al menos 0.3 g/l de edaravona, seguida de la administración

enteral del líquido administrable por vía enteral a un paciente humano en una cantidad que proporciona una dosis de 30-300 mg de edaravona, donde dicha composición farmacéutica comprende:

- un 2-50 % en peso de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona); y
- un 3-50 % en peso de agente alcalinizante hidrosoluble;

5 donde la edaravona en esta composición farmacéutica se disuelve completamente cuando la composición se agrega a agua desmineralizada a 25 °C en una concentración equivalente a una concentración de edaravona de 1.4 g/l, y donde el pH de esta solución a 25 °C es al menos 0.5 unidades de pH superior al pH de una solución que tiene la misma concentración de edaravona y que consta exclusivamente de edaravona y agua desmineralizada.

10 **[0031]** La composición sólida de edaravona de la presente invención ofrece la ventaja adicional de que es muy estable, especialmente si la composición se envasa en un sobre o recipiente sellado. Los ejemplos de modos de administración enteral que pueden emplearse incluyen administración oral y gástrica. La introducción gástrica implica el uso de una sonda a través del conducto nasal (sonda NG) o una sonda en el abdomen que conduce directamente al estómago (sonda PEG).

15 **Descripción detallada de la invención**

[0032] Un primer aspecto de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica sólida dispersable en agua para su uso en el tratamiento de una enfermedad, donde dicho tratamiento comprende la dispersión de la composición farmacéutica en un líquido acuoso para producir un líquido administrable por vía enteral que contiene al menos 0.5 gramos de la composición farmacéutica y al menos 0.3 g/l de edaravona, seguida de la administración enteral del líquido administrable por vía enteral a un paciente humano en una cantidad que proporciona una dosis de 30-300 mg de edaravona, donde dicha composición farmacéutica comprende:

- un 2-50 % en peso de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona); y
- un 3-50 % en peso de agente alcalinizante hidrosoluble;

25 donde la edaravona en esta composición farmacéutica se disuelve completamente cuando la composición se agrega a agua desmineralizada a 25 °C en una concentración equivalente a una concentración de edaravona de 1.4 g/l, y donde el pH de esta solución a 25 °C es al menos 0.5 unidades de pH superior al pH de una solución que tiene la misma concentración de edaravona y que consta exclusivamente de edaravona y agua desmineralizada.

30 **[0033]** El término "edaravona" tal como se usa en el presente documento se refiere a la sustancia 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona.

[0034] El término "hidrosoluble" tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a materiales que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 25 °C de más de 20 g/l.

35 **[0035]** El término "insoluble en agua" tal como se usa en este documento, a menos que se indique lo contrario, se refiere a materiales que tienen una solubilidad en agua desmineralizada a 25 °C de menos de 1 g/l.

[0036] El término "tratamiento", tal como se usa en el presente documento, abarca tanto el tratamiento terapéutico como el paliativo.

40 **[0037]** El término "relleno", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material inerte farmacéuticamente aceptable que proporciona las características de volumen, flujo y/o compresión deseadas. Los ejemplos de rellenos adecuados incluyen monosacáridos, disacáridos y oligosacáridos tales como glucosa, fructosa, sacarosa, lactosa, rafinosa, trehalosa y dextratos; y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, maltitol, xilitol y lactitol; y combinaciones de estos componentes.

45 **[0038]** El término "desintegrante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un material farmacéuticamente aceptable que tiene propiedades de absorción y/o hinchamiento cuando entra en contacto con el agua. Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen povidona, crospovidona, almidón, almidón pregelatinizado, almidón glicolato sódico, hidroxipropil almidón, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa sódica o cálcica, croscarmelosa sódica, polacrilina potásica, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución, alginato sódico o cálcico, docusato sódico, metilcelulosa, agar, goma guar, quitosano, ácido algínico, bicarbonato sódico y combinaciones de los mismos.

50 **[0039]** El término "efervescente", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente farmacéuticamente aceptable que es capaz de generar gas cuando entra en contacto con el agua. Un ejemplo de

un efervescente adecuado son las combinaciones de carbonato alcalino y ácido orgánico, por ejemplo, bicarbonato de sodio y ácido cítrico.

[0040] El término "aglutinante", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un componente farmacéuticamente aceptable que es capaz de provocar la adhesión de partículas de polvo dentro de los gránulos. Ejemplos de aglutinantes (húmedos) adecuados incluyen maltodextrina, dextrina, etilcelulosa, metilcelulosa, hipromelosa, hidroxilpropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, polivinilpirrolidona e hidrocoloides tales como acacia, alginatos, carragenina, dextrano, furcellarano, pectina, gelatina, goma agar, goma garrofin, goma ghatti, goma guar, tragacanto, goma arábica, goma xantana, goma karaya, goma tara, derivados de celulosa, derivados de almidón, copolímeros de injerto de alcohol polivinílico/polietilenglicol y combinaciones de los mismos.

[0041] Según una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica cuando se agrega a agua desmineralizada a 25 °C en una concentración equivalente a una concentración de edaravona de 1.4 g/l produce una solución que tiene un pH de al menos 6.0, más preferiblemente de al menos 6.5, más preferiblemente de al menos 6.8. El pH de la solución que se produce de la manera antes mencionada típicamente no es mayor de 9.0, más preferiblemente no es mayor de 8.8 y lo más preferible no es mayor de 8.5. La composición farmacéutica de la presente invención es preferiblemente un polvo o un comprimido. En este caso, el término "polvo" también incluye granulados.

[0042] En caso de que la composición farmacéutica sea un polvo, la edaravona está presente preferiblemente en una concentración del 3 al 25 % en peso, más preferiblemente del 4 al 20 % en peso y lo más preferible del 6 al 18 % en peso.

[0043] En caso de que la composición farmacéutica sea un comprimido, la edaravona está presente preferiblemente en una concentración del 4 al 40% en peso, más preferiblemente del 8 al 35% en peso y lo más preferible del 10 al 30% en peso.

[0044] Según una realización particularmente preferida, la composición es un polvo. Típicamente, el polvo tiene un tamaño de partícula promedio ponderado en masa en el rango de 30 a 1000 µm, más preferiblemente en el rango de 40 a 950 µm, lo más preferible en el rango de 50 a 900 µm. El tamaño de partícula promedio ponderado en masa se puede determinar adecuadamente usando un juego de tamices de diferentes tamaños de malla.

[0045] En una realización preferida, la composición farmacéutica es un polvo en forma de granulado. Preferiblemente, el granulado tiene un tamaño de partícula promedio ponderado en masa en el intervalo de 100 a 1000 µm, más preferiblemente de 150 a 950 µm, lo más preferible de 200 a 900 µm.

[0046] El agente alcalinizante hidrosoluble está preferiblemente presente en la composición farmacéutica en una concentración del 4-45 % en peso, más preferiblemente del 5-40 % en peso y lo más preferible del 6-35 % en peso.

[0047] La composición farmacéutica contiene preferiblemente menos del 5 % en peso, más preferiblemente menos del 3 % en peso y lo más preferible menos del 1 % en peso de material insoluble en agua.

[0048] Preferiblemente, la composición farmacéutica contiene adicionalmente del 25 al 95 % en peso de excipientes seleccionados entre rellenos, desintegrantes, efervescentes, aglutinantes y combinaciones de los mismos. Más preferiblemente, la composición farmacéutica contiene un 40-85 % en peso de estos excipientes.

[0049] Según una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un 30 % en peso, más preferiblemente al menos un 35 % en peso y lo más preferible al menos un 40 % en peso de relleno hidrosoluble.

[0050] Según una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica contiene al menos un 30 % en peso de uno o más polioles, más preferiblemente al menos un 30 % en peso de uno o más polioles seleccionados entre manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol y combinaciones de los mismos. . Más preferiblemente, la composición farmacéutica contiene al menos un 30 % en peso de manitol.

[0051] Las composiciones farmacéuticas de la presente invención contienen preferiblemente un 0.5-15 % en peso, más preferiblemente un 0.8-12 % en peso, lo más preferible un 1-10 % en peso de surfactante. Más preferiblemente, la composición contiene al menos un 0.5% en peso, más preferiblemente al menos un 0.8 % en peso y lo más preferible al menos un 1 % en peso de surfactante no iónico.

[0052] El surfactante no iónico se selecciona preferiblemente entre poloxámeros, polisorbatos y combinaciones de los mismos. El poloxámero es un copolímero tribloque no iónico compuesto por una cadena hidrófoba central de polioxipropileno flanqueada por dos cadenas hidrófilas de polioxietileno.

[0053] El surfactante está presente preferiblemente en la composición farmacéutica en una concentración del 5-

100 % en peso de edaravona, más preferiblemente en una concentración del 8-70 % en peso de edaravona, lo más preferible en una concentración del 15-50 % en peso de edaravona.

[0054] La composición farmacéutica de la presente invención comprende preferiblemente edaravona en forma de partículas micronizadas. Normalmente, al menos el 90 % en volumen de la edaravona está presente en forma de partículas micronizadas que tienen un tamaño de partícula de menos de 100 μm , más preferiblemente en forma de partículas micronizadas que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 0.1 a 60 μm y más preferiblemente en forma de partículas micronizadas que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 0.2 a 50 μm . La distribución de los tamaños de partícula de las partículas de edaravona micronizada puede determinarse adecuadamente mediante difracción láser de polvo utilizando un analizador de tamaño de partículas MALVERN 3000TM, utilizando el dispersor de polvo seco AERO S (cantidad de la muestra: 200-300 mg; modelo de análisis: uso general; modelo de dispersión: Fraunhofer; Tipo Venturi: estándar; Presión: 1 bar; tasa de alimentación: 40).

[0055] Las partículas micronizadas de edaravona pueden estar presentes en la composición farmacéutica en forma de partículas discretas y/o como parte de aglomerados de partículas micronizadas de edaravona o de aglomerados de partículas micronizadas de edaravona y otros componentes en forma de partículas farmacéuticamente aceptables.

[0056] El agente alcalinizante hidrosoluble en la composición farmacéutica se selecciona preferiblemente entre óxidos e hidróxidos de metales alcalinos; óxidos e hidróxidos de metales alcalinotérreos; $\text{Al}(\text{OH})_3$; Fe_2O_3 ; sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles, aminas alcalinas; aminoácidos alcalinos; y combinaciones de los mismos. Los óxidos e hidróxidos de metales alcalinos se seleccionan preferiblemente entre NaOH , KOH , LiOH y combinaciones de los mismos. Los óxidos e hidróxidos de metales alcalinotérreos se seleccionan preferiblemente entre $\text{Ca}(\text{OH})_2$, CaO , $\text{Mg}(\text{OH})_2$, MgO y combinaciones de los mismos. Las sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles se seleccionan preferiblemente entre carbonato, bicarbonato, borato, carboxilato (por ejemplo, lactato, citrato, acetato, formiato y oxalato), fosfato, sulfato y combinaciones de los mismos. Las aminas alcalinas se seleccionan preferiblemente entre tris(hidroximetil)aminometano, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, N-metil-glucamina, glucosamina, etilendiamina, dietilamina, trietilamina, isopropilamina, diisopropilamina, amoniaco y combinaciones de las mismas. Los aminoácidos alcalinos se seleccionan preferiblemente entre arginina, histidina, lisina y combinaciones de las mismas.

[0057] La presente invención también abarca el uso de los agentes alcalinizantes hidrosolubles mencionados anteriormente en forma de sales e hidratos farmacéuticamente aceptables.

[0058] De acuerdo con una realización preferida, el agente alcalinizante hidrosoluble es una base que tiene un pK_a a 20 °C de al menos 7, más preferiblemente en el intervalo de 7.5 a 12 y más preferiblemente en el intervalo de 7.7 a 11- En caso de que el agente alcalinizante hidrosoluble sea un ácido poliprótico que puede perder i protones, el agente tiene en al menos un pK_{ai} dentro de los intervalos antes mencionados.

[0059] Según una realización particularmente preferida, el agente alcalinizante hidrosoluble se selecciona entre tris(hidroximetil)aminometano, fosfatos (por ejemplo, Na_3PO_4) y combinaciones de los mismos.

[0060] Según una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente invención comprende edaravona y un agente alcalinizante hidrosoluble en forma de partículas. La composición farmacéutica puede ser una mezcla simple de estos ingredientes en partículas. Alternativamente, la composición farmacéutica puede comprender gránulos que contienen ambos componentes en partículas o puede comprender una combinación de dos gránulos diferentes, p. ej., gránulos que contienen la edaravona y gránulos que contienen el agente alcalinizante hidrosoluble.

[0061] Según una realización preferida, la composición farmacéutica contiene una mezcla de al menos tres polvos diferentes, que incluyen:

- un 2-50 % en peso de partículas de edaravona que tienen un contenido de edaravona de al menos un 50 % en peso y un tamaño de partícula en el intervalo de 2-120 μm ;
- un 3-50 % en peso de partículas alcalinizantes, las cuales contienen al menos un 50 % en peso de agente alcalinizante y tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 10-750 μm ;
- un 25-95 % en peso de partículas de relleno que contienen al menos un 90 % en peso de relleno hidrosoluble y que tienen un tamaño de partícula en el intervalo de 10-750 μm .

[0062] Según una realización preferida adicional, la composición farmacéutica contiene al menos un 10 % en peso, más preferiblemente al menos un 30 % en peso y lo más preferible al menos un 50 % en peso de gránulos que tienen un diámetro en el intervalo de 80 a 1200 μm , los cuales comprenden:

- un 2-50 % en peso de edaravona; y

- un 3-50 % en peso de agente alcalinizante hidrosoluble;
- un 25-95 % en peso de relleno hidrosoluble.

[0063] Preferiblemente, la combinación de edaravona, agente alcalinizante hidrosoluble y relleno hidrosoluble constituye al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 85 % en peso y lo más preferible al menos un 90 % en peso de los gránulos mencionados anteriormente.

[0064] Según una realización alternativa preferida, la composición farmacéutica comprende una combinación de al menos dos gránulos diferentes, que incluye:

- al menos un 5 % en peso de gránulos de edaravona que tienen un diámetro en el intervalo de 80 a 1200 μm , los cuales contienen:
 - un 3-70 % en peso de edaravona;
 - un 0-5 % en peso, preferiblemente un 0 % en peso de agente alcalinizante hidrosoluble y
 - un 30-97% en peso de relleno hidrosoluble;
- al menos un 5 % en peso de gránulos alcalinizantes que tienen un diámetro en el intervalo de 80 a 1200 μm , los cuales contienen:
 - un 7-80% en peso de agente alcalinizante hidrosoluble;
 - un 0-5 % en peso, preferiblemente un 0 % en peso de edaravona; y
 - un 20-93% en peso de relleno hidrosoluble.

[0065] Preferiblemente, la combinación de edaravona, agente alcalinizante hidrosoluble y relleno hidrosoluble constituye al menos un 80 % en peso, más preferiblemente al menos un 85 % en peso y lo más preferible al menos un 90 % en peso de la combinación de gránulos antes mencionada.

[0066] El presente tratamiento comprende preferiblemente la administración oral o gástrica del líquido administrable por vía enteral. Más preferiblemente, el tratamiento comprende la administración oral de dicho líquido.

[0067] Según una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica según la invención se utiliza en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; angiopatía amiloide cerebral (AAC); enfermedades autoinmunes; infarto de miocardio o enfermedad cerebrovascular. Más preferiblemente, la composición se usa en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas o enfermedades cerebrovasculares.

[0068] Los ejemplos de enfermedades neurodegenerativas que pueden tratarse de acuerdo con la presente invención incluyen la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) y la enfermedad de Alzheimer. La composición farmacéutica de la presente invención es particularmente adecuada para su uso en el tratamiento de la ELA.

[0069] Según una realización particularmente preferida, el presente tratamiento de una enfermedad comprende un tratamiento paliativo.

[0070] El líquido acuoso que se usa en la preparación del líquido que contiene edaravona administrable por vía enteral contiene típicamente al menos un 80 % en peso de agua, más preferiblemente al menos un 90 % en peso de agua. Los ejemplos de líquidos acuosos que se pueden emplear incluyen agua mineral, agua del grifo, bebidas frías (incluida la leche) y bebidas calientes. Más preferiblemente, el líquido acuoso es agua mineral o agua del grifo.

[0071] De acuerdo con una realización particularmente preferida, el tratamiento antes mencionado comprende la administración enteral del líquido administrable por vía enteral en una dosis de 10 a 300 ml, más preferiblemente en una dosis de 20 a 250 ml y lo más preferible en una dosis de 30 a 200 ml.

[0072] El tratamiento según la presente invención típicamente comprende dispersar 1 parte en peso de la composición farmacéutica en 20 a 200 partes en peso del líquido acuoso, más preferiblemente 30 a 150 partes en peso del líquido acuoso y lo más preferible 40 a 100 partes por peso del líquido acuoso.

[0073] El líquido administrable por vía enteral que se prepara en el presente tratamiento contiene típicamente 0.5-6 g, más preferiblemente 0.8-5 g y lo más preferible 1-4 g de la composición farmacéutica.

[0074] El líquido administrable por vía enteral utilizado en el presente tratamiento contiene preferiblemente al menos 500 mg/l, más preferiblemente 800-3000 mg/l de edaravona, incluso más preferiblemente 900-2000 mg/l de edaravona y lo más preferible 1000-1500 mg/l de edaravona.

[0075] El líquido administrable por vía enteral se administra preferiblemente al paciente humano en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de 30-300 mg de edaravona, más preferiblemente una dosis de 60-240 mg de edaravona y lo más preferible una dosis de 90-180 mg de edaravona.

[0076] El líquido administrable por vía enteral que se emplea en el presente tratamiento contiene preferiblemente edaravona en solución acuosa. Incluso más preferiblemente, el líquido administrable por vía enteral es una solución monofásica. Aquí, el término "monofásico" se refiere a una composición líquida que no contiene dos o más fases distintivas. En consecuencia, el líquido administrable por vía enteral monofásico no es una emulsión (por ejemplo, una microemulsión, una nanoemulsión o una suspensión/solución micelar).

[0077] Según otra realización preferida, la edaravona presente en el líquido administrable por vía enteral no está contenida en un clatrato (por ejemplo, un complejo con ciclodextrina).

[0078] Según otra realización preferida, el líquido administrable por vía enteral contiene menos del 3 % en peso, preferiblemente menos del 1 % en peso de disolvente orgánico hidrosoluble seleccionado entre polietilenglicol (por ejemplo, PEG200-10.000), propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter (p. ej., Transcutol HP, Transcutol IP), aceites de ricino polioxietilenado (p. ej., Cremophor RH 40, Cremophor EL), polioxilglicéridos (p. ej., Labrasol), ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán (p. ej., Tween 20, Tween 80), formas hidrosolubles de vitamina E (p. ej., TPGS 1000) y etanol.

[0079] El líquido administrable por vía enteral contiene preferiblemente no más del 3 % en peso, incluso más preferiblemente no más del 1 % en peso de sustancias orgánicas distintas de la edaravona y el agente alcalinizante orgánico hidrosoluble.

[0080] El líquido administrable por vía enteral se administra típicamente por vía enteral en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis diaria de 0.4 a 8 mg de edaravona por kg de peso corporal. Más preferiblemente, el líquido se administra por vía enteral para proporcionar una dosis diaria de 0.6 a 4 mg de edaravona por kg de peso corporal, más preferiblemente una dosis diaria de 1 a 3 mg de edaravona por kg de peso corporal.

[0081] En otra realización preferida del presente tratamiento, el paciente ha ayunado durante al menos 1 hora antes de la administración oral del líquido administrable por vía enteral.

[0082] El tratamiento según la presente invención comprende preferiblemente administrar por vía enteral el líquido administrable por vía enteral al paciente al menos una vez al día durante un período de al menos 2 semanas, más preferiblemente durante un período de al menos 4 semanas.

[0083] La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

[0084] Se prepararon granulados dispersables en agua sobre la base de las recetas que se muestran en la tabla 1.

Tabla 1

	% en peso		
	1.1	1.2	1.3
Edaravona (micronizada)	9.33	9.33	9.33
Poloxámero 188	2.00	5.00	8.00
Tris(hidroximetil)aminometano (TRIS)	8.33	8.33	8.33
TRIS HCl	8.33	8.33	8.33
Manitol ¹	72.00	69.00	66.00
¹ Pearlitol® 200, suministrado por Roquette			

[0085] La edaravona micronizada empleada tenía la siguiente distribución de tamaños de partículas (distribución de volumen medida por difracción láser):

Dv (10): 1.60 µm

Dv (50): 12.6 µm

Dv (90): 72.6 µm

5 **[0086]** La edaravona y los excipientes se pesaron, se cribaron a través de tamices de 1000 µm y se añadieron a un agitador de paletas Kenwood y se mezclaron en seco durante 60 segundos. A un lote de 40 g, se añadió lentamente agua purificada mediante una aguja y una jeringa (gota a gota) a la mezcla. Las formulaciones que contienen 2 %, 5 % y 8 % de poloxámero requieren 6 ml, 5 ml y 4 ml de agua para obtener gránulos húmedos adecuados, respectivamente.

10 **[0087]** Los gránulos húmedos obtenidos se colocaron en una bandeja y se secaron en un horno a 60 °C durante 2 horas. Finalmente, los gránulos se pasaron a través de un tamiz de 1000 µm y el producto tamizado se almacenó en viales de color ámbar.

15 **[0088]** El comportamiento de disolución de los granulados se evaluó añadiendo 1.5 g de granulado a 100 ml de agua del grifo, proporcionando así 140 mg de edaravona por 100 ml de agua. El granulado se añadió a un matraz aforado de 100 ml que contenía aprox. 80 ml de agua purificada y se mezclaron en un mezclador de vórtice durante 15 segundos tres veces. A continuación, la solución se completó hasta 100 ml.

[0089] Se observó que los tres granulados se disolvieron rápidamente y produjeron una solución transparente.

20 **Ejemplo 2**

[0090] Las mezclas en polvo se prepararon sobre la base de las recetas que se muestran en la tabla 2.

Tabla 2

	mg				
	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5
Edaravona ¹	140	140	140	140	140
Manitol		140	560		
Sorbitol				140	560
¹ No micronizada. Distribución de tamaños de partícula (distribución de volumen, medida por difracción láser): Dv (10): 36.7 µm Dv (50): 240 µm Dv (90): 425 µm					

25 **[0091]** Se pesaron la edaravona y los excipientes y se agregaron a un recipiente de pesaje separado donde se mezclaron ligeramente con una espátula. Las mezclas se añadieron a un matraz aforado de 100 ml que contenía aprox. 80 ml de agua purificada y se mezclaron en un mezclador de vórtice durante 15 segundos tres veces. A continuación, las soluciones se completaron hasta 100 ml. Se realizaron observaciones del estado de disolución después de completar la muestra y nuevamente después de 1 y 8 horas.

30 **[0092]** Se observó que todos los polvos producían una suspensión que rápidamente formaba un sedimento (partículas de edaravona). Después de 8 horas, tras una inspección visual, no se observaron cambios.

Ejemplo 3

35 **[0093]** Se prepararon mezclas en polvo sobre la base de las recetas que se muestran en la tabla 3 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

Tabla 3

	mg	
	3.1	3.2
Edaravona ¹	140	140

	mg	
	3.1	3.2
Manitol	546	525
Laurilsulfato sódico	14	
Poloxámero 188		35
¹ No micronizada. Distribución de tamaños de partícula (distribución de volumen, medida por difracción láser): Dv (10): 36.7 µm Dv (50): 240 µm Dv (90): 425 µm		

[0094] El comportamiento de disolución de las mezclas se investigó de la misma forma que se describe en el ejemplo 2.

- 5 [0095] Se observó que ambos polvos produjeron una suspensión que rápidamente formó un sedimento (partículas de edaravona). 8 horas después de la inspección visual no se observaron cambios.

Ejemplo 4

- 10 [0096] La edaravona se granuló en húmedo usando una suspensión acuosa de laurilsulfato sódico como líquido de granulación. La edaravona se pesó y se añadió a un mortero. A continuación, se pesó el SLS y se disolvió en agua purificada formando una suspensión blanca. La masa del SLS usada se calculó para producir un granulado que contenía 35 partes en peso de edaravona y 6 partes en peso de SLS.

- 15 [0097] La suspensión de SLS se añadió a la edaravona mediante una jeringa atomizada mientras se mezclaba con el mortero formando una suspensión. A continuación, la suspensión se pasó a través de un tamiz de 500 µm y se secó a 60 °C durante 2 horas.

- 20 [0098] A continuación, los gránulos secos se trituraron usando el mortero y el polvo de tamaño más fino se pasó a través de un tamiz de 75 µm. El polvo fino resultante (edaravona/SLS) se almacenó en un vial con tapa a presión en condiciones ambientales oscuras.

- [0099] Se prepararon mezclas en polvo sobre la base de las recetas que se muestran en la tabla 4 usando el procedimiento descrito en el ejemplo 2.

Tabla 4

	mg		
	4.1	4.2	4.3
Edaravona/SLS	164	164	164
Manitol	1036	536	736
Ortofosfato de sodio	-	500	300

- 25 [0100] El comportamiento de disolución de estas mezclas se investigó de la misma forma que se describe en el ejemplo 2.

- 30 [0101] La mezcla 4.1 produjo una suspensión turbia con un pH de 4.7 que permaneció turbia durante 8 horas.

- [0102] Las mezclas 4.2 y 4.3 produjeron soluciones transparentes. Se observó que la mezcla 4.2 se disuelve ligeramente más rápido que la mezcla 4.3. La solución preparada con la mezcla 4.2 tenía un pH de 7.5.

Ejemplo 5

- 35 [0103] Se prepararon granulados dispersables en agua sobre la base de las recetas que se muestran en las tablas 5a y 5b.

Tabla 5a

	% en peso
Edaravona (micronizada)	8.0
Manitol	58.2
Ortofosfato de sodio	33.3
Laurilsulfato sódico	0.5
Total	100.0

Tabla 5b

	% en peso
Edaravona (micronizada)	6.0
Manitol	80.9
Poloxámero 407	0.6
Tris(hidroximetil)aminometano	6.25
Tris(hidroximetil)aminometano HCl	6.25
Total	100.0

[0104] Se realizó un estudio en el que estos granulados 5a y 5b se disolvieron en agua y se administraron por vía oral a perros. La biodisponibilidad de la edaravona administrada por vía oral se comparó con la edaravona administrada por vía intravenosa. En cada caso, se administraron 60 mg de edaravona en una sola dosis.

[0105] El estudio se realizó en un grupo de 4 perros beagle machos. Los animales recibieron una única administración oral de una solución acuosa de cada uno de los granulados de edaravona antes mencionados (1000 mg de granulado 5a en 50 ml o 750 mg de granulado 5b disueltos en 50 ml) o una única administración intravenosa de edaravona en dos ampollas de Radicut®. (cada ampolla contiene 30 mg de edaravona/20 ml de solución).

[0106] Se tomaron muestras de sangre justo antes y a intervalos regulares después de la administración, y se determinó la concentración plasmática de edaravona de cada muestra. Los resultados promediados de estas mediciones se muestran en la tabla 6. Los parámetros medios indicativos de la biodisponibilidad relativa se presentan en la tabla 7.

Tabla 6

Tiempo (horas)	Concentración plasmática de edaravona (ng/ml)		
	Administración oral (granulado 5a)	Administración oral (granulado 5b)	infusión i.v.
Pre	0	0	0
0.083	532	479	3060
0.17	318	319	n.d.
0.25	210	304	4383
0.5	200	184	648
1	142	99	140
1.5	93	45	n.d.
2	68	34	49
4	25	17	17
6	12	9	n.d.
8	n.d.	n.d.	6
10	n.d.	n.d.	5
nd.: no determinado			

Tabla 7

	Administración oral (granulado 5a)	Administración oral (granulado 5b)	Infusión i.v.
$T_{\text{máx}}$ (min) ¹	5	5	15
$C_{\text{máx}}$ (ng/ml)	532	506	4380
$AUC_{\text{última}}$ (h.ng/ml) ²	430	333	1600
$AUC_{0-\text{inf}}$ (h.ng/ml) ³	500	308	1630
¹ Mediana ² $AUC_{\text{última}}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta la última concentración plasmática medible ³ $AUC_{0-\text{inf}}$ es el área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el momento de la administración hasta el infinito (extrapolado)			

[0107] Estos resultados demuestran que la edaravona administrada por vía oral presenta una rápida absorción con picos de concentraciones máximas alcanzados aproximadamente 5 minutos después de la administración. Además, los resultados muestran que las soluciones acuosas de edaravona preparadas con los granulados según la invención tenían una biodisponibilidad oral sistémica sorprendentemente alta.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica sólida dispersable en agua para su uso en el tratamiento de una enfermedad, donde dicho tratamiento comprende la dispersión de la composición farmacéutica en un líquido acuoso para producir un líquido administrable por vía enteral que contiene al menos 0.5 gramos de la composición farmacéutica y al menos 0.3 g/l de edaravona, seguida de la administración enteral del líquido administrable por vía enteral a un paciente humano en una cantidad que proporciona una dosis de 30-300 mg de edaravona, donde dicha composición farmacéutica comprende:
- un 2-50 % en peso de 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (edaravona); y
 - un 3-50 % en peso de agente alcalinizante hidrosoluble;
- donde la edaravona en esta composición farmacéutica se disuelve completamente cuando la composición se agrega a agua desmineralizada a 25 °C en una concentración equivalente a una concentración de edaravona de 1.4 g/l, y donde el pH de esta solución a 25 °C es al menos 0.5 unidades de pH superior al pH de una solución que tiene la misma concentración de edaravona y que consta exclusivamente de edaravona y agua desmineralizada.
2. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es un polvo o un comprimido.
3. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según las reivindicaciones 1 o 2, donde la composición contiene adicionalmente un 25-95 % en peso de excipientes seleccionados entre rellenos, desintegrantes, efervescentes, aglutinantes y combinaciones de los mismos.
4. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según la reivindicación 3, donde la composición contiene al menos un 30 % en peso de uno o más polioles seleccionados entre manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol y combinaciones de los mismos.
5. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las composiciones contienen adicionalmente 0.5-15 % en peso de surfactante.
6. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según la reivindicación 5, donde la composición contiene al menos un 0.5 % en peso de surfactante no iónico.
7. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde al menos el 90 % en volumen de la edaravona está presente en forma de partículas micronizadas que tienen un tamaño de partícula inferior a 100 micrómetros.
8. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición contiene menos de un 1 % en peso de material insoluble en agua.
9. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente alcalinizante hidrosoluble se selecciona entre óxidos e hidróxidos de metales alcalinos; óxidos e hidróxidos de metales alcalinotérreos; $\text{Al}(\text{OH})_3$; Fe_2O_3 ; sales de ácidos orgánicos e inorgánicos débiles, aminas alcalinas; aminoácidos alcalinos; y combinaciones de los mismos.
10. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el agente alcalinizante hidrosoluble tiene un pKa de al menos 7.
11. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la edaravona presente en el líquido administrable por vía enteral no está contenida en un clatrato.
12. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición administrable por vía enteral contiene menos del 3 % en peso, preferiblemente menos del 1 % en peso de disolvente orgánico hidrosoluble seleccionado entre polietilenglicol, propilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, aceites de ricino polioxietilenado, polioxilglicéridos, ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán, formas hidrosolubles de vitamina E y etanol.
13. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el líquido administrable por vía enteral es una solución monofásica.
14. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde 1 parte en peso de la composición farmacéutica se dispersa en 20 a 200 partes en peso del líquido acuoso.

15. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el líquido administrable por vía enteral contiene al menos 500 mg/l, más preferiblemente 800-3000 mg/l de edaravona.

- 5 16. Composición farmacéutica para su uso en el tratamiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la composición es para su uso en el tratamiento de enfermedades neurodegenerativas; angiopatía amiloide cerebral (AAC); enfermedades autoinmunes; infarto de miocardio o enfermedades cerebrovasculares.