

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 991 523**

51 Int. Cl.:

A61K 9/10 (2006.01)
A61K 31/4152 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 21/02 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.11.2019** **PCT/JP2019/043013**
87 Fecha y número de publicación internacional: **07.05.2020** **WO20091036**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.11.2019** **E 19880770 (3)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.06.2024** **EP 3875085**

54 Título: **Suspensión de edaravona destinada a ser administrada por vía oral**

30 Prioridad:

02.11.2018 JP 2018207646

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2024

73 Titular/es:

MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION
(100.0%)
3-2-10, Dosho-machi, Chuo-ku,
Osaka-shi, Osaka 541-8505, JP

72 Inventor/es:

HAYAMA, TETSUO;
TAKAHASHI, TOMOHIRO;
OMURA, TOMOYUKI;
HAYASHI, KOUJI;
MATSUDA, MUNETOMO y
MIYAZAWA, TADASHI

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 991 523 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

Suspensión de edaravona destinada a ser administrada por vía oral

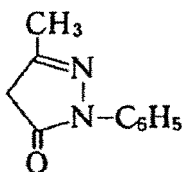
5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a una suspensión de edaravona para la administración oral y se refiere a un kit para preparar una suspensión de edaravona para la administración oral.

10 **Antecedentes técnicos**

La edaravona es la 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (véase la siguiente fórmula):

Fórmula química 1



y es conocida por su uso medicinal como agente terapéutico para la ELA (esclerosis lateral amiotrófica), además de ser un agente normalizante de la función cerebral (documentos de patente 1 y 2).

La ELA, al ser un tipo de enfermedad de las neuronas motoras, es una enfermedad resistente al tratamiento que conduce a insuficiencia respiratoria, desde sus síntomas iniciales, tales como debilidad en las manos, trastornos del movimiento con contracción fascicular y de los dedos en las extremidades superiores, hasta síntomas como la amiotrofia y/o debilidad muscular, la parálisis bulbar y la contracción fascicular en músculos. La ELA se divide en ELA de extremidades superiores, bulbar, de extremidades inferiores y de tipo mixto, en función del punto de inicio. En todos estos tipos, a medida que progresan los síntomas, se ve afectado un grupo de músculos sistémicos. Los factores causales de la ELA aún no han sido suficientemente aclarados. Se han propuesto las siguientes hipótesis como factores causales principales de la ELA: (1) la teoría autoinmunitaria (aparición de un autoanticuerpo contra un canal de Ca); (2) excesivos aminoácidos excitatorios y/o teoría de la intoxicación (un aumento del ácido glutámico extracelular y trastornos del transporte del ácido glutámico); (3) teoría de trastorno por estrés oxidativo (anomalía genética de la Cu/Zn superóxido dismutasa (SOD) y daños en células nerviosas causados por radicales libres); (4) teoría del trastorno del citoesqueleto (acumulación de neurofilamentos en células nerviosas motoras y aparición de cuerpos de inclusión); y (5) deficiencia de factores neurotróficos.

En la actualidad, se emplea la edaravona como agente terapéutico para la ELA. Sin embargo, la edaravona como agente terapéutico para la ELA sólo se administra en forma de inyección y se desea un medicamento administrado por vía oral que sea menos oneroso para los pacientes y los cuidadores y es preferible desde el punto de vista de la CDV.

Sin embargo, a diferencia de una inyección administrada directamente a la sangre, en el caso de un medicamento para la administración oral, en el que diversos factores afectan a la biodisponibilidad, tales como la absorción desde el tubo digestivo y el efecto de primer paso, resulta difícil la obtención de un medicamento biológicamente equivalente a una inyección.

Con respecto a los medicamentos para la administración oral, son habituales los medicamentos sólidos, tales como comprimidos y cápsulas. Sin embargo, cuando los medicamentos con estas formas se toman directamente, a los pacientes con ELA les resultan difíciles, ya que se suelen tener disminuida su capacidad de deglución. Para estos pacientes, son deseables formas de administración oral en forma de líquidos y suspensiones.

Los documentos no relacionados con patentes 1 a 3 describen suspensiones en CMC-Na de edaravona. Sin embargo, se indica que, cuando estas suspensiones se administran a animales, todas presentaban baja biodisponibilidad.

El documento de patente 3 describe una disolución de edaravona para la administración oral que emplea una disolución acuosa de goma de tragacanto y se indica que en ratas se obtuvo una concentración suficiente en sangre. Sin embargo, la concentración en sangre es inferior al resultado de la suspensión en CMC-Na descrita en los documentos no relacionados con patentes 1 a 3, y un medicamento descrito en el documento no tiene una biodisponibilidad comparable a la de una inyección.

A fin de solucionar la baja biodisponibilidad en suspensiones, el documento de patente 4 describe una disolución de

edaravona con excelente absorción. Sin embargo, debido a la baja solubilidad de la edaravona en agua, una dosis de esta disolución puede elevarse hasta 100 ml y, por tanto, no resulta preferible desde el punto de vista del cumplimiento terapéutico con la medición por parte de los pacientes.

5 Técnica relacionada

Documentos de patente

Documento de patente 1: Publicación de patente japonesa n.º H5-31523.

10 Documento de patente 2: Patente japonesa n.º 3758164.

Documento de patente 3: Publicación abierta a inspección pública de la solicitud de patente japonesa n.º 2004-91441.

Documento de patente 4: Patente internacional n.º WO 2018/134243.

15 Documentos no relacionados con patentes

Documento no relacionado con patentes 1: Journal of Pharmaceutical Sciences, 103:730-742, 2014.

Documento no relacionado con patentes 2: International Journal of Pharmaceutics, 515 (2016), 490-500

Documento no relacionado con patentes 3: Drug Delivery, 24:1, 962-978.

20

Sumario de la invención

Problemas que va a resolver la invención

25 La presente invención pretende proporcionar una suspensión de edaravona para la administración oral que pueda reducir la carga a los pacientes con ELA y a sus cuidadores y que pueda lograr un efecto terapéutico para la ELA equivalente al de una inyección.

Medios para resolver los problemas

30

Como resultado de estudios exhaustivos, los presentes inventores han descubierto que, al mezclar un dispersante de acuerdo con las reivindicaciones, las partículas de edaravona pueden dispersarse en agua de modo uniforme y el estado dispersado puede mantenerse, e incluso cuando las partículas de edaravona se han sedimentado tras el almacenamiento, pueden redispersarse con rapidez mediante una agitación suave y, por tanto, puede prepararse una suspensión de edaravona farmacéuticamente superior para la administración oral. Además, basándose en los hallazgos de los documentos no relacionados con patentes 1 a 3, se considera que una suspensión de edaravona preparada para la administración oral no resulta ventajosa desde el punto de vista de la biodisponibilidad en función de los resultados de experimentos previos en animales. No obstante, los presentes inventores han descubierto que la suspensión presenta una biodisponibilidad inesperadamente superior cuando se administra a seres humanos y, por tanto, lograron la presente invención.

40

Se describen en general, pero no se reivindican, los siguientes puntos <1> a <23>.

45 <1> Una suspensión de edaravona para la administración oral humana que contiene: partículas de edaravona; un dispersante; y agua.

<2> La suspensión de acuerdo con el punto <1>, en la que el dispersante es un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del 1 % o superior.

50 <3> La suspensión de acuerdo con el punto <1>, en la que el dispersante es un dispersante con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior.

<4> La suspensión de acuerdo con el punto <1>, en la que el dispersante es uno o dos seleccionados de poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, hipromelosa, éster de ácido graso de sacarosa y polisorbato.

55

<5> La suspensión de acuerdo con el punto <4>, en la que el dispersante es uno o dos seleccionados de poli(alcohol vinílico) y metilcelulosa.

<6> La suspensión de acuerdo con los puntos <4> o <5>, en la que el dispersante es poli(alcohol vinílico).

60

<7> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <4> a <6>, en la que el poli(alcohol vinílico) tiene un grado de saponificación de 86,5 a 89,0, y una disolución acuosa al 4 % del mismo tiene una viscosidad cinemática de 3 mm²/s a 55,7 mm²/s a 20 °C.

65 <8> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <7>, en la que una cantidad para mezclar del dispersante es del 0,001 % (p/v) al 1,0 % (p/v).

<9> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <8>, que contiene además un agente espesante.

5 <10> La suspensión de acuerdo con el punto <9>, en la que el agente espesante es uno o dos seleccionados de goma xantana y polvo de tragacanto.

<11> La suspensión de acuerdo con los puntos <9> o <10>, en la que el agente espesante es goma xantana.

10 <12> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <9> a <11>, en la que una cantidad del agente espesante es del 0,1 % (p/v) al 1,2 % (p/v).

15 <13> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <12>, en la que las partículas de edaravona en la suspensión tienen un tamaño de partícula D50 de 10 µm a 100 µm y un tamaño de partícula D90 de 50 µm a 300 µm.

<14> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <13>, en la que una cantidad para mezclar de las partículas de edaravona es del 0,06 % (p/v) al 36 % (p/v).

20 <15> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <14>, que contiene además uno o más aditivos seleccionados de un edulcorante, un estabilizante y un regulador del pH.

<16> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <15> que tiene una viscosidad de 50 mPa·s a 1750 mPa·s.

25 <17> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <16> que tiene una densidad de 1 g/ml a 1,5 g/ml.

30 <18> La suspensión de acuerdo con uno cualquiera de los puntos <1> a <17> en la que, cuando se lleva a cabo un ensayo de disolución (disolución de ensayo: primera disolución; y velocidad de rotación de las palas: 50 rpm) de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, la tasa de disolución de la edaravona 30 minutos después de comenzar el ensayo es del 80 % o superior.

35 <19> Un kit para preparar una suspensión de edaravona para la administración oral humana que contiene: (A) una composición sólida que contiene partículas de edaravona; y (B) una disolución de dispersante.

<20> Una suspensión de edaravona para la administración oral humana que se caracteriza por que, cuando la suspensión que contienen de 90-120 mg de edaravona se administra por vía oral a un ser humano, la edaravona en plasma presenta una C_{máx} media de 500-2500 ng/ml y una AUC_{0-∞} media de 1000-2500 h*ng/ml.

40 <21> Una suspensión de edaravona para la administración oral humana que se caracteriza por que, cuando se lleva a cabo un estudio con grupos cruzados en el que la suspensión que contiene 90-120 mg de edaravona se administra por vía oral a un ser humano, usando una inyección de edaravona como medicamento de control, un límite inferior de un intervalo de confianza del 90 % de un cociente de un valor de la media geométrica de C_{máx} con respecto al medicamento de control y un límite inferior de un intervalo de confianza del 90 % de un cociente de un valor de la media geométrica de AUC_{0-∞} con respecto al medicamento de control son ambos superiores a 0,8.

50 <22> Una suspensión de edaravona para la administración oral humana que se caracteriza por que, cuando se lleva a cabo un estudio con grupos cruzados en el que la suspensión que contiene 90-120 mg de edaravona se administra a un ser humano, usando una inyección de edaravona como medicamento de control, un cociente de un valor de la media geométrica de C_{máx} con respecto al medicamento de control y un cociente de un valor de la media geométrica de AUC_{0-∞} con respecto al medicamento de control están ambos en el intervalo de 0,8 a 1,25.

55 <23> Un agente terapéutico para la ELA que se caracteriza por que una dosis de un medicamento por administración oral es de 1-20 ml y la dosis contiene 50-210 mg de edaravona.

Efecto de la invención

60 Según la presente invención, puede proporcionarse una suspensión de edaravona para la administración oral que puede reducir la carga a los pacientes con ELA y a sus cuidadores y que puede lograr un efecto terapéutico para la ELA equivalente al de una inyección.

Breve descripción de los dibujos

65 La figura 1 es un gráfico que muestra el perfil PK de la edaravona sin cambios en plasma en el momento de la administración de la suspensión descrita en el ejemplo 26 y el perfil PK de la edaravona sin cambios en plasma en el

momento de la administración de una inyección de edaravona, en la que PO es la suspensión e IV es la inyección.

Modo para llevar a cabo la invención

- 5 A continuación, se describirá con detalle una suspensión de edaravona para la administración oral de la presente invención de acuerdo con las reivindicaciones y un kit para preparar la suspensión de edaravona de acuerdo con las reivindicaciones para la administración oral.
- 10 Además, en la presente memoria descriptiva, "% (p/v)" significa el porcentaje en masa con respecto a un volumen de una suspensión, a menos que especifique lo contrario, y un intervalo numérico indicado que emplea "-" indica un intervalo que incluye los valores numéricos anterior y posterior a "-" como valores mínimo y máximo, respectivamente.
- 15 Una suspensión de edaravona para la administración oral humana de la presente invención contiene partículas de edaravona, un dispersante de acuerdo con las reivindicaciones y agua. Como resultado, la suspensión de la presente invención reduce la carga a los pacientes con ELA y a sus cuidadores y logra un efecto terapéutico para la ELA equivalente al de una inyección.
- 20 La suspensión de la presente invención puede contener además un agente espesante en caso necesario.
- Como resultado, incluso los pacientes con disfagia pueden beberla con facilidad sin que haya riesgo de aspiración, y el estado de dispersión de las partículas de edaravona puede mantenerse durante más tiempo. Además, al contener un agente espesante, cuando la suspensión se administra a seres humanos, la variación en la concentración de fármaco en la sangre entre pacientes puede reducirse en gran medida y se prevé un efecto más estable del fármaco.
- 25 La edaravona en la presente invención es un compuesto habitual conocido y los expertos en la materia pueden sintetizarla con facilidad, por ejemplo, utilizando un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa n.º H5-31523.
- 30 Las partículas de edaravona contenidas en la suspensión de la presente invención son partículas sólidas que contienen edaravona y pueden estar formadas sólo por edaravona o pueden contener otros componentes. La edaravona puede estar en un estado cristalino o en un estado amorfo.
- 35 Los tamaños de partícula de las partículas de edaravona en la suspensión no presentan limitaciones concretas. Sin embargo, desde el punto de vista, por ejemplo, de mantener un estado dispersado estable en la suspensión, una absorción rápida por parte del organismo y de notar una sensación suave cuando se ingiere la suspensión, preferentemente el tamaño de partícula D50 (el 50 % del tamaño de partícula acumulado sobre el volumen) está en el intervalo de 10 µm a 100 µm, y el tamaño de partícula D90 (el 90 % del tamaño de partícula acumulado sobre el volumen) está en el intervalo de 50 µm a 300 µm; y, más preferentemente, el tamaño de partícula D50 está en el intervalo de 20 µm a 80 µm, y el tamaño de partícula D90 está en el intervalo de 100 µm a 250 µm. En la presente invención, el 50 % del tamaño de partícula acumulado y el 90 % del tamaño de partícula acumulado son tamaños de partícula sobre el volumen.
- 40 La distribución del tamaño de partícula de las partículas de edaravona en la suspensión se mide utilizando un dispositivo de distribución del tamaño de partícula con difracción de láser (Sympatec/HELOS & CUVETTE) dispersando una parte de la suspensión en un medio de dispersión para su medición (disolución acuosa saturada de edaravona).
- 45 Una concentración (cantidad para mezclar) de las partículas de edaravona mezcladas en la suspensión de la presente invención puede ajustarse convenientemente para conseguir una dosis óptima de edaravona y una cantidad de la suspensión suministrada a un paciente con ELA (una dosis, una dosis diaria, una dosis semanal, una dosis cada 10 días y similares). Sin embargo, una cantidad que permita mantener una forma, tal como una suspensión, resulta adecuada. Cuando las partículas de edaravona están formadas sólo por edaravona, la concentración de las partículas de edaravona puede ser de 2 mg/ml o superior, que es igual o superior a la solubilidad de saturación de la edaravona con respecto a un medio de dispersión (por ejemplo, agua), y es preferentemente del 0,06 % (p/v) al 36 % (p/v), más preferentemente del 0,5 % (p/v) al 36 % (p/v), o del 0,5 % (p/v) al 20 % (p/v), aún más preferentemente del 1 % (p/v) al 20 % (p/v), o del 1 % (p/v) al 10 % (p/v), y lo más preferentemente del 1 % (p/v) al 5 % (p/v).
- 50 La suspensión de la presente invención contiene un dispersante. Como resultado, las partículas de edaravona en la suspensión de la presente invención se encuentran en un estado bien dispersado, e incluso cuando las partículas de edaravona se han sedimentado después de un largo periodo de almacenamiento, las partículas de edaravona pueden redispersarse con rapidez mediante agitación (por ejemplo, agitación manual o mecánica). El comportamiento de redispersión puede confirmarse de modo visual o empleando un procedimiento espectroscópico (por ejemplo, empleando un dispositivo de distribución del tamaño de partícula con difracción de láser).
- 60
- 65

Con respecto al dispersante, puede utilizarse cualquier dispersante que permita que las partículas de edaravona estén bien dispersas en agua y que no cause que las partículas de edaravona formen aglomerados secundarios. Un ejemplo de dicho dispersante es un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del 1 % o superior. En el presente documento, "1 % o superior" significa un intervalo del 1 % al 100 %.

Un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del X % o superior significa un dispersante en el que, cuando se mide la intensidad de dispersión/transmisión de luz (ΔT %) justo por debajo de la superficie de un líquido obtenido al mezclar 40 ml de una disolución acuosa al 0,1 % (p/v) del dispersante y 840 mg de edaravona, la intensidad de dispersión/transmisión de luz es del X % o superior. Por ejemplo, un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del 1 % o superior significa un dispersante en el que, cuando se mide la intensidad de dispersión/transmisión de luz (ΔT %) justo por debajo de la superficie de un líquido obtenido al mezclar 40 ml de una disolución acuosa al 0,1 % (p/v) del dispersante y 840 mg de edaravona (D50: 37 μm , D90: 143 μm) y agitar la mezcla con un agitador durante 30 minutos o más, la intensidad de dispersión/transmisión de luz es del 1 % o superior. Además, en el presente documento, la intensidad de dispersión/transmisión de luz significa un valor obtenido 10 minutos después de comenzar la medición de la intensidad de dispersión/transmisión de luz, llevándose a cabo la medición introduciendo 20 ml del líquido anterior en un frasco de muestras cilíndrico (diámetro interior: 25 mm $\times$ diámetro exterior: 27,5 mm $\times$ altura: 72 mm) y midiendo la intensidad de dispersión/transmisión de luz a una altura de 39-40 mm del frasco de muestras empleando una torre TURBISCAN (fabricada por Formulaction) (25 °C). Algunos ejemplos de un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del 1 % o superior incluyen poli(alcohol vinílico), éster de ácido graso de sacarosa, polisorbato, metilcelulosa e hipromelosa.

Además, como dispersante, también puede usarse de modo adecuado un dispersante con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior. En el presente documento, "80 grados o superior" significa un intervalo de 0-80 grados. Un dispersante con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior significa un dispersante en el que, cuando una gota de una disolución acuosa saturada de edaravona que contiene disuelto un dispersante al 0,1 % (p/v) se deja caer sobre un comprimido de edaravona, el ángulo (ángulo de contacto) formado entre una tangente de la gota y la superficie del comprimido de edaravona es de 80 grados o inferior. En el presente documento, el comprimido de edaravona se refiere a un comprimido de edaravona obtenido mediante moldeo por compresión de 120 mg de edaravona (D50: 37 μm , D90: 143 μm) en un punzón plano con un diámetro de 8 mm con una presión de formación de comprimido de 800 kg, y la medición del ángulo de contacto se refiere a un caso en el que el ángulo de contacto se mide con un dispositivo de medición del ángulo de contacto (CAX-150 fabricado por Kyowa Interface Science) con las siguientes condiciones:

Jeringuilla empleada: vidrio, 1 ml

Aguja: calibre 23

Volumen del líquido: 1 μl

Tiempo de medición: después de 3,1 segundos

Algunos ejemplos de un dispersante con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior incluyen poli(alcohol vinílico), éster de ácido graso de sacarosa, polisorbato, hipromelosa y similares.

Algunos ejemplos específicos de un dispersante preferido son uno o más seleccionados del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico), éster de ácido graso de sacarosa, metilcelulosa e hipromelosa. En especial preferentemente, el dispersante es uno o dos seleccionados del grupo que consiste en poli(alcohol vinílico) y metilcelulosa, y lo más preferentemente, el dispersante es poli(alcohol vinílico).

Con respecto al poli(alcohol vinílico), se prefiere un poli(alcohol vinílico) que tenga un grado de saponificación de 86,5 a 89,0, del cual la viscosidad cinemática de una disolución acuosa al 4 % está en el intervalo de 3 mm^2/s a 55,7 mm^2/s a 20 °C, y que esté recomendado como aditivo farmacéutico. Sin embargo, el poli(alcohol vinílico) no se limita a éste. Por ejemplo, pueden emplearse Gohsenol EG-03P, EG-05P, EG-05PW, EG-18P, EG-22P, EG-30P, EG-30PW, EG-40P, EG-40PW y EG-48P, disponibles en el mercado en Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd. Estos dispersantes pueden utilizarse cada uno independientemente, o pueden emplearse dos o más de estos dispersantes combinados.

Puede seleccionarse una cantidad para mezclar del dispersante en un intervalo que permita que las partículas de edaravona se dispersen y que no afecte desfavorablemente a la capacidad de fabricación, y que suele estar en un intervalo del 0,001 % (p/v) al 1,0 % (p/v), preferentemente del 0,005 % (p/v) al 0,5 % (p/v), y lo más preferentemente del 0,01 % (p/v) al 0,1 % (p/v).

En la suspensión de la presente invención, para que las partículas de edaravona se mantengan en un estado bien dispersado durante un largo periodo de tiempo, puede mezclarse con un agente espesante. Al contener un agente espesante, se logra el efecto de que la suspensión se traga con facilidad sin riesgo de aspiración, incluso en pacientes con disfagia y, cuando se administra a seres humanos, la variación en la concentración de fármaco en

sangre entre pacientes se reduce en gran medida y se prevé un efecto más estable del fármaco.

Con respecto al agente espesante, puede emplearse un agente espesante farmacéuticamente conocido. Específicamente, por ejemplo, puede utilizarse carmelosa sodio, dextrina, polvo de tragacanto, goma xantana y similares. Desde el punto de vista de la estabilidad durante el almacenamiento de la edaravona, son preferibles el polvo de tragacanto y la goma xantana, y lo más preferible es la goma xantana.

Estos agentes espesantes pueden utilizarse cada uno independientemente, o pueden emplearse dos o más de estos agentes espesantes combinados.

Una mayor cantidad para mezclar del agente espesante permite mantener un estado dispersado durante un periodo de tiempo más largo. Sin embargo, cuando la cantidad para mezclar es demasiado grande, la viscosidad es fuerte y se deteriora la capacidad de fabricación, el medicamento es difícil de tragar y también se deteriora la redispersión de las partículas sedimentadas después de un largo tiempo de almacenamiento y, por tanto, resulta desfavorable. Por ejemplo, si el agente espesante es goma xantana, la cantidad para mezclar del agente espesante puede ser del 0,1 % (p/v) al 1,20 % (p/v), preferentemente del 0,2 % (p/v) al 1,0 % (p/v), y lo más preferentemente del 0,3 % (p/v) al 0,5 % (p/v).

La mezcla con un agente espesante puede impartir viscosidad a la suspensión, permite que hasta un paciente con disfagia pueda beber con facilidad la suspensión y puede evitar la aspiración y, por tanto, resulta favorable. La viscosidad de dicha suspensión puede estar en un intervalo no mayor que 1750 mPa·s, preferentemente en un intervalo de 50 mPa·s a 1750 mPa·s, y lo más preferentemente en un intervalo de 150 mPa·s a 900 mPa·s.

La cantidad para mezclar del agente espesante no se limita a la anterior descripción, y puede ajustarse según proceda de forma que se logre la anterior viscosidad.

Además, la mezcla con el agente espesante logra el efecto inesperado de que, cuando la suspensión se administra a pacientes, puede minimizarse la variación en la transición de la concentración de edaravona en sangre entre pacientes y, por tanto, se prevé un efecto estable del fármaco en todos los pacientes.

En la suspensión para la administración oral de la presente invención, puede mezclarse un edulcorante para ajustar el sabor de la suspensión como medicamento para la administración oral y para retrasar la sedimentación de las partículas de edaravona al aumentar la densidad de disolución de la suspensión. Entre los edulcorantes, el azúcar puede aumentar la proporción de mezcla en comparación con otros aditivos y puede contribuir a aumentar la densidad de disolución. Además, la disolución del azúcar permite acercar la densidad de disolución a la de las partículas y puede contribuir a reducir la velocidad de sedimentación de las partículas.

La densidad de la suspensión, de modo deseable, se acerca a la de las partículas de edaravona, y está en un intervalo igual o superior a la densidad del agua, y preferentemente está en un intervalo de 1 g/ml a 1,5 g/ml, y lo más preferentemente en un intervalo de 1,05 g/ml a 1,2 g/ml.

Algunos ejemplos del edulcorante incluyen azúcares, edulcorantes artificiales y edulcorantes sin azúcar. Algunos ejemplos específicos de azúcares incluyen manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, eritritol, sacarosa, trehalosa, lactosa, maltosa, glucosa, glicerina y similares. Algunos ejemplos específicos de edulcorantes artificiales incluyen sucralosa, aspartamo, acesulfamo potasio, sacarina y similares. Algunos ejemplos específicos de edulcorante sin azúcar incluyen taumatina, extracto de estevia y similares. Entre éstos, se prefieren el sorbitol, el xilitol o la sacarosa, son más preferibles el sorbitol o la sacarosa, y el más preferible es el sorbitol.

Estos edulcorantes pueden utilizarse cada uno independientemente, o pueden emplearse dos o más de estos edulcorantes combinados.

Puede ajustarse una cantidad para mezclar de un edulcorante según proceda teniendo en cuenta la preferencia del receptor y la eliminación de la sedimentación de las partículas. Sin embargo, una cantidad para mezclar de sorbitol sería del 5 % (p/v) al 70 % (p/v), preferentemente del 10 % (p/v) al 60 % (p/v), y más preferentemente del 20 % (p/v) al 50 % (p/v).

La edaravona, como ingrediente farmacéutico en la suspensión de la presente invención, tiene la propiedad de ser susceptible a la oxidación por el oxígeno disuelto en un líquido y, por tanto, es preferible mezclar un estabilizante conocido. Algunos ejemplos de dicho estabilizante incluyen antioxidantes, tales como sulfitos, bisulfitos y pirosulfitos, cisteínas, metioninas, polietilenglicol, polioxietileno polioxipropilenglicol, EDTA y similares. Se prefieren especialmente los estabilizantes descritos en la publicación de patente japonesa n.º H7-121861. Es decir, los estabilizantes son uno o más antioxidantes seleccionados de sulfitos, bisulfitos y pirosulfitos, y los estabilizantes se seleccionan de cisteínas.

Algunos ejemplos de sulfitos incluyen el sulfito de sodio (Na_2SO_3), el sulfito de potasio (K_2SO_3) y el sulfito de calcio (CaSO_3). Algunos ejemplos de bisulfitos incluyen el bisulfito de sodio (NaHSO_3), el bisulfito de potasio (KHSO_3) y el

bisulfito de amonio (NH_4HSO_3). Algunos ejemplos de pirosulfitos incluyen el pirosulfito de sodio ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$) y el pirosulfito de potasio ($\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$). Además, algunos ejemplos de cisteínas incluyen L-cisteína, DL-cisteína, N-acetilcisteína, clorhidratos de las mismas y similares. Lo más preferentemente, puede utilizarse como antioxidante el bisulfito de sodio, y como cisteína, el clorhidrato de L-cisteína.

5 Una cantidad aditiva del antioxidante es preferentemente del 0,001 % (p/v) al 0,5 % (p/v), y en especial preferentemente del 0,01 % (p/v) al 0,2 % (p/v), y una cantidad aditiva de la cisteína es preferentemente del 0,005 % (p/v) al 0,5 % (p/v), y en especial preferentemente del 0,01 % (p/v) al 0,2 % (p/v).

10 Además, puesto que se sabe que la oxidación de la edaravona se acelera a un pH de 2,5 o inferior y a un pH de 6,0 o superior, preferentemente se mezcla un regulador del pH en la suspensión de la presente invención. El regulador del pH puede usarse en una cantidad para ajustar el pH de la suspensión a un intervalo de 2,5 a 6,0, y preferentemente a un intervalo de 3,0 a 4,5. Puede utilizarse una base o un ácido para ajustar el pH a un valor deseado. Cuando es necesario disminuir el pH, puede emplearse un regular del pH ácido (por ejemplo, un ácido clorhídrico, un ácido fosfórico, un ácido acético, un ácido cítrico, un ácido tartárico o similares, preferentemente un ácido fosfórico). Cuando es necesario aumentar el pH, puede emplearse un regular del pH básico (por ejemplo, un hidróxido de sodio, un hidróxido de potasio, un carbonato de calcio, un óxido de magnesio, un hidróxido de magnesio o similares, preferentemente un hidróxido de sodio).

20 En la suspensión de la presente invención, cuando sea necesario, pueden mezclarse aditivos de medicamentos farmacéuticamente aceptables, tales como fragancias, conservantes y agentes antiespumantes.

Pueden emplearse fragancias de diversos sabores, tales como sabores cítricos (como naranja, limón y pomelo), melocotón, uva, vainilla, bicarbonato de sodio y sabores de frutas del bosque (tales como fresa, arándano rojo y arándano azul). Una cantidad para mezclar preferida de fragancia es, por ejemplo, del 0,05 % (p/v) al 0,2 % (p/v).

Algunos ejemplos de agentes antiespumantes incluyen emulsiones de simeticona, ésteres de ácidos grasos, polisorbatos, etanol y similares. Una cantidad para mezclar de un agente antiespumante es, por ejemplo, del 0,01 % (p/v) al 0,05 % (p/v).

30 Algunos ejemplos de conservantes incluyen metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, ácido benzoico, ácido sórbico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, feniletanol y similares. Una cantidad para mezclar de un conservante es, por ejemplo, del 0,01 % (p/v) al 0,5 % (p/v). Sin embargo, en la suspensión de la presente invención, sorprendentemente, no se ha observado crecimiento bacteriano incluso sin conservantes y, por tanto, no son necesarios conservantes.

40 El medio líquido (medio de dispersión) empleado para la suspensión para la administración oral de la presente invención es preferentemente agua y puede contener un disolvente orgánico farmacéuticamente aceptable. Algunos ejemplos de dicho disolvente orgánico incluyen propilenglicol (1,2-propanodiol), polietilenglicol 300, polietilenglicol 400, etanol y similares.

A continuación, se ilustran realizaciones de combinaciones de composición preferidas en la suspensión de la presente invención, pero no se limitan a las mismas.

45 (1) Partículas de edaravona, poli(alcohol vinílico) (dispersante), goma xantana (agente espesante), sorbitol (edulcorante), bisulfito de sodio (estabilizante), clorhidrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador del pH), hidróxido de sodio (regulador del pH), emulsión de simeticona (agente antiespumante) y agua.

50 (2) Partículas de edaravona, poli(alcohol vinílico) (dispersante), polvo de tragacanto (agente espesante), sorbitol (edulcorante), bisulfito de sodio (estabilizante), clorhidrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador del pH), hidróxido de sodio (regulador del pH), emulsión de simeticona (agente antiespumante) y agua.

55 (3) Partículas de edaravona, éster de ácido graso de sacarosa (dispersante), goma xantana (agente espesante), sacarosa (edulcorante), bisulfito de sodio (estabilizante), clorhidrato de L-cisteína (estabilizante), ácido acético (regulador del pH), hidróxido de sodio (regulador del pH), emulsión de simeticona (agente antiespumante) y agua.

(4) Partículas de edaravona, poli(alcohol vinílico) (dispersante), goma xantana (agente espesante), sorbitol (edulcorante), bisulfito de sodio (estabilizante), ácido fosfórico (regulador del pH), hidróxido de sodio (regulador del pH), emulsión de simeticona (agente antiespumante) y agua.

60 (5) Partículas de edaravona, poli(alcohol vinílico) (dispersante), goma xantana (agente espesante), sorbitol (edulcorante), bisulfito de sodio (estabilizante), clorhidrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador del pH), hidróxido de sodio (regulador del pH), emulsión de simeticona (antiespumante) y agua.

65 En la suspensión de la presente invención, las partículas de edaravona se mantienen en un estado bien dispersado durante un largo periodo de tiempo. Por tanto, aunque una determinada cantidad se dispense de la disolución

completa, siempre se garantiza la uniformidad del contenido en fármaco. Además, la suspensión de la presente invención tiene las siguientes características: aunque las partículas de edaravona se hayan sedimentado después de un largo periodo de almacenamiento, las partículas de edaravona pueden redispersarse con rapidez mediante agitación; la estabilidad química de la edaravona no se deteriora durante dicho periodo de almacenamiento largo; y no se produce crecimiento bacteriano, incluso sin conservantes.

Además, en un medicamento de la presente invención, al mezclar también un agente espesante, se logra además el efecto de que el medicamento tiene una viscosidad moderada y, por tanto, puede ser tragado con facilidad incluso por un paciente con disfagia, se reduce el riesgo de aspiración y, cuando el medicamento se administra a seres humanos, la variación en la concentración de fármaco en sangre entre pacientes se reduce y se prevé un efecto estable del fármaco.

La suspensión de la presente invención tiene una biodisponibilidad excelente. Por tanto, puede lograrse una transición de concentración de fármaco en sangre equivalente a la que consigue en el caso de administrar una inyección de edaravona que se emplea en la actualidad como agente terapéutico para la ELA en un entorno clínico, por ejemplo, "Radicut" (marca registrada) de un nombre comercial japonés (se inyectan 60 mg de edaravona por vía intravenosa durante 1 hora), con una dosis muy baja de edaravona, en forma de dosis oral, específicamente de 90-120 mg, más específicamente de 100-110 mg y lo más específicamente de 105 mg.

Específicamente, con respecto a la suspensión de la presente invención, cuando se lleva a cabo un estudio con grupos cruzados en humanos usando una inyección de edaravona, un límite inferior de un intervalo de confianza del 90 % de un cociente de un valor de la media geométrica de $C_{\max}$ con respecto al medicamento de control y un límite inferior de un intervalo de confianza del 90 % de un cociente de un valor de la media geométrica de $AUC_{0-\infty}$ con respecto al medicamento de control son ambos superiores a 0,8. En lo anterior, una dosis oral de la suspensión de la presente invención como edaravona es de 90-120 mg, preferentemente de 100-110 mg, y lo más preferentemente de 105 mg, y se inyecta por vía intravenosa durante 1 hora una inyección de edaravona como medicamento de control que contiene 60 mg de edaravona. Además, en el anterior estudio, con respecto a la suspensión de la presente invención, el límite inferior de un intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $C_{\max}$ con respecto al medicamento de control es superior a 0,8, y el intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $AUC_{0-\infty}$ con respecto al medicamento de control puede estar en el intervalo de 0,8 a 1,25. Además, en el anterior estudio, con respecto a la suspensión de la presente invención, el intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $C_{\max}$ con respecto al medicamento de control está en el intervalo de 0,8 a 2,0, y el intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $AUC_{0-\infty}$ con respecto al medicamento de control puede estar en el intervalo de 0,8 a 1,25. Además, en lo anterior, con respecto a la suspensión de la presente invención, el intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $C_{\max}$ con respecto al medicamento de control está en el intervalo de 0,8 a 1,5, y el intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica de $AUC_{0-\infty}$ con respecto al medicamento de control puede estar en el intervalo de 0,8 a 1,25. Además, en lo anterior, con respecto a la suspensión de la presente invención, tanto el cociente del valor de la media geométrica de $C_{\max}$ con respecto al medicamento de control como el cociente del valor de la media geométrica de $AUC_{0-\infty}$ con respecto al medicamento de control pueden estar en el intervalo de 0,8 a 1,25.

Cuando la suspensión de la presente invención (por ejemplo, de 90-120 mg, más específicamente de 100-110 mg, y aún más específicamente 105 mg como edaravona) se administra por vía oral a seres humanos, una $C_{\max}$ media está en el intervalo de 500-2500 ng/ml, y una $AUC_{0-\infty}$ media está en el intervalo de 1000-2500 h*ng/ml. En lo anterior, más específicamente la $C_{\max}$ media está en el intervalo de 1000-2000 ng/ml, y la $AUC_{0-\infty}$ media está en el intervalo de 1500-2000 h*ng/ml. La $C_{\max}$ media y la $AUC_{0-\infty}$ media pueden ser un valor de media aritmética o un valor de media geométrica.

Un ejemplo de una suspensión equivalente a la anterior inyección de edaravona incluye, sin limitación, una suspensión con la siguiente composición:

Partículas de edaravona: al 2,1 % (p/v)

Poli(alcohol vínicico) (dispersante): al 0,1 % (p/v)

Goma xantana (agente espesante): al 0,3 % (p/v)

Sorbitol (edulcorante): al 40 % (p/v)

Sulfito de sodio (estabilizante): al 0,1 % (p/v)

Clorhidrato de L-cisteína (estabilizante): al 0,05 % (p/v)

Hidróxido de sodio (regulador del pH): una cantidad adecuada

Ácido fosfórico (regulador del pH): una cantidad adecuada

Emulsión de simeticona (agente antiespumante): al 0,05 % (p/v)

5 Medio de dispersión: agua

Al administrar por vía oral 5 ml de la suspensión (105 mg como edaravona), se obtiene una transición de concentración en plasma equivalente al caso en el que se inyecta por vía intravenosa durante 60 minutos una inyección de edaravona (60 mg como edaravona).

10 La suspensión para la administración oral de la presente invención puede prepararse mezclando las partículas de edaravona descritas anteriormente, un dispersante y otros ingredientes (agente espesante, edulcorante y similares) cuando sea necesario, y agua.

15 Las partículas de edaravona que se van a emplear preferentemente tienen un tamaño de partícula D50 (el 50 % del tamaño de partícula acumulado sobre el volumen) de 2 µm a 50 µm y un tamaño de partícula D90 (el 90 % del tamaño de partícula acumulado sobre el volumen) de 100 µm a 250 µm. Para preparar partículas de edaravona con los tamaños de partícula descritos anteriormente, por ejemplo, cuando las partículas de edaravona sólo contienen edaravona, un polvo bruto de edaravona obtenido empleando un procedimiento descrito en la publicación de patente japonesa n.º H5-31523 o similar puede ajustarse para formar partículas de edaravona con los tamaños de partícula
20 deseados empleando un pulverizador conocido, tal como un molino de chorro, un molino de martillos, un molino de varillas o un molino de bolas. Los tamaños de partícula de las partículas de edaravona pueden medirse empleando un procedimiento en seco con un dispositivo de distribución del tamaño de partícula con difracción de láser (Sympatec/HELOS & CUVETTE).

25 Al cambiar los tamaños de partícula de las partículas de edaravona que se van a utilizar, se puede cambiar la tasa de disolución de la edaravona desde el medicamento obtenido. Específicamente, cuanto más pequeños sean los tamaños de partícula, más rápida será la disolución. Por ejemplo, cuando las partículas de edaravona son un producto pulverizado del polvo bruto de edaravona obtenido con el anterior procedimiento, un tamaño de partícula
30 D50 está en el intervalo de 10 µm a 50 µm, un tamaño de partícula D90 está en el intervalo de 50 µm a 200 µm, y preferentemente el tamaño de partícula D50 está en el intervalo de 20 µm a 40 µm y el tamaño de partícula D90 está en el intervalo de 70 µm a 150 µm o inferior. Por tanto, cuando se lleva a cabo un ensayo de disolución (disoluciones de ensayo: primera disolución, segunda disolución, 0,05 mol/l de ácido acético y solución de tampón acetato de sodio (pH 4,0) y similares; velocidad de rotación de las palas: de 50 rpm a 75 rpm) de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, se obtiene un medicamento con una tasa de disolución de edaravona del 80 % o superior 30 minutos
35 después de comenzar el ensayo y, por tanto, se prevé un efecto rápido del fármaco.

Para la suspensión de la presente invención, después de mezclar los componentes, puede prepararse una suspensión homogénea empleando un procedimiento de mezclado conocido, tal como remoción, agitación e
40 irradiación ultrasónica.

Un ejemplo de un procedimiento de preparación adecuado es un procedimiento en el que las partículas de edaravona se dispersan de modo uniforme (se suspenden) en agua, en la que está disuelto un dispersante (una disolución de dispersante). Este caso incluye introducir las partículas de edaravona en la disolución de dispersante y
45 añadir la disolución de dispersante a las partículas de edaravona.

Pueden añadirse con antelación otros componentes, tales como un agente espesante y un edulcorante, a la disolución de dispersante antes de dispersar las partículas de edaravona, o pueden añadirse al mismo tiempo que se dispersan las partículas de edaravona o pueden añadirse después de dispersar las partículas de edaravona.
50 Además, el momento de la adición de estos componentes puede ser diferente para cada uno de los componentes.

La suspensión para la administración oral de la presente invención se proporciona en un estado en el que las partículas de edaravona están suspendidas, lo cual es preferible, puesto que hay que realizar pocos procedimientos en el momento de la administración. Sin embargo, también puede proporcionarse un kit para la preparación en el
55 momento del uso, en el que las partículas de edaravona y el agua están separadas. Un ejemplo de dicha forma es un kit para preparar una suspensión de edaravona que incluye: (A) una composición sólida que contiene las partículas de edaravona; y (B) una disolución de dispersante. Se prevé que la estabilidad durante el almacenamiento del kit para la preparación en el momento del uso se extienda a través de un periodo de tiempo más largo en comparación con una suspensión preparada.

60 (A) La composición sólida que contiene partículas de edaravona puede contener sólo partículas de edaravona o puede ser una mezcla que contenga también otros componentes. Con respecto a las partículas de edaravona, pueden emplearse las que se usan para preparar la suspensión. Además, la composición sólida que contiene partículas de edaravona se granula empleando un procedimiento conocido y puede granularse o granularse
65 finamente o comprimirse y formar comprimidos.

Además, en (B) la disolución de dispersante, puede añadirse no sólo el dispersante que se va a emplear en la presente invención, sino también otros componentes, tales como un agente espesante y un edulcorante. Un profesional sanitario puede mezclar (A) y (B) y agitar la mezcla para obtener la suspensión de la presente invención.

- 5 Además, la suspensión para la administración oral de la presente invención puede proporcionarse en forma de una composición sólida que permita preparar la suspensión de la presente en el momento del uso sólo con la adición de agua, es decir, en forma de una composición sólida que contenga las partículas de edaravona y el dispersante. Por supuesto, esta composición sólida puede contener otros ingredientes empleados en la suspensión de la presente invención, tales como un agente espesante y un edulcorante. Además, esta composición sólida se granula
10 empleando un procedimiento conocido y puede granularse o granularse finamente o comprimirse y formar comprimidos.

En esta realización, un profesional sanitario puede mezclar la composición sólida que contiene las partículas de edaravona y el dispersante con agua y agitar la mezcla para obtener la suspensión de la presente invención.

- 15 La suspensión de la presente invención se administra utilizando un procedimiento de administración intermitente, que se describe en el documento WO 2005/75434 y se emplea en la actualidad para el tratamiento de la ELA, en el que se utiliza una inyección de edaravona en un entorno clínico, es decir, un procedimiento de administración en el que un periodo de administración y un periodo de descanso farmacológico se consideran una sola unidad y ésta se repite dos o más veces. Cuando un periodo de administración y un periodo de descanso farmacológico se repiten
20 dos o más veces, el final de este periodo siempre es un periodo de descanso farmacológico. Sin embargo, no es necesario proporcionar el último periodo de descanso farmacológico. Es decir, por ejemplo, cuando un periodo de administración y un periodo de descanso farmacológico se repiten dos veces, éste sería el caso de "un periodo de administración, un periodo de descanso farmacológico, un periodo de administración y un periodo de descanso farmacológico"; sin embargo, cuando no se proporciona el último periodo de descanso farmacológico, también sería posible el caso de "un periodo de administración, un periodo de descanso farmacológico y un periodo de administración".

- 25 Un periodo de descanso farmacológico es un periodo en el que la administración del fármaco no se realiza continuamente durante 7 días o más, preferentemente 14 días.

- 30 Un periodo de administración puede ser de 14 días, o de 10 días dentro de un periodo de 14 días. Un periodo de 10 días dentro de un periodo de 14 días significa 10 días dentro de un periodo de 14 días consecutivos. Los 10 días en los que se lleva a cabo la administración del fármaco pueden ser 10 días consecutivos o 10 días no consecutivos separados por uno o más periodos en los que la administración del fármaco no se lleva a cabo durante 1 a 4 días. Con respecto al periodo de administración, puede seleccionarse un periodo preferido al observar el estado de un paciente.

- 35 Más específicamente, un ejemplo es un procedimiento en el que se proporciona un periodo de descanso farmacológico inicial de 14 días después de un periodo de administración inicial de 14 días y, a continuación, se repite un periodo de administración de 10 días dentro de un periodo de 14 días y un periodo de descanso farmacológico de 14 días. El número de repeticiones del periodo de administración de 10 días dentro de un periodo de 14 días y el periodo de descanso farmacológico de 14 días no presenta limitaciones concretas, siempre que el número de repeticiones sea de 1 o más.

- 40 Una dosis diaria en un periodo de administración intermitente puede seleccionarse como adecuada en función de la edad y el estado (por ejemplo, la gravedad de la enfermedad) de un paciente. En general, para un adulto, una dosis de edaravona es de 60 mg a 400 mg, preferentemente de 60 mg a 300 mg, más preferentemente de 90 mg a 210 mg, en especial preferentemente 90 mg, 100 mg, 105 mg, 180 mg, 200 mg o 210 mg, aún más preferentemente
45 105 mg o 210 mg, y los más preferentemente 105 mg.

- La suspensión de la presente invención también puede administrarse a un paciente a diario o casi a diario durante un periodo de administración. Una dosis diaria puede seleccionarse como adecuada en función de la edad y el estado (por ejemplo, la gravedad de la enfermedad) de un paciente. En general, para un adulto, una dosis de edaravona es de 60 mg a 400 mg, preferentemente de 60 mg a 300 mg, más preferentemente de 90 mg a 210 mg,
50 en especial preferentemente 90 mg, 100 mg, 105 mg, 180 mg, 200 mg o 210 mg, aún más preferentemente 105 mg o 210 mg, y los más preferentemente 105 mg. En la administración diaria e intermitente, el número de administraciones por día no presenta limitaciones y puede seleccionarse un número preferido de administraciones por día al observar el estado del paciente. Sin embargo, teniendo en cuenta la carga del paciente y similares, el número de administraciones por día es preferentemente de 3, 2 o 1, y es más preferentemente de 1.

- Además, en el caso de la suspensión de la presente invención, la edaravona puede estar incluida en un contenido alto. Por tanto, puede reducirse la dosis de un medicamento que contiene edaravona de la anterior dosis y esto resulta ventajoso para los pacientes con disfagia. Por ejemplo, en el caso de la suspensión de la presente invención,
65 puede prepararse un agente terapéutico para la ELA en el que una dosis de un medicamento por administración oral sea de 1-20 ml y la dosis contendrá 50-210 mg de edaravona.

Asimismo, además de la ELA, la suspensión de la presente invención también puede emplearse para enfermedades en las que se ha observado que está implicado el estrés oxidativo, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas con disfunción motora, tales como la enfermedad de Parkinson y la degeneración espinocerebelar; enfermedades musculares, tales como la distrofia muscular; enfermedades neurodegenerativas intracraneales con deterioro cognitivo, tales como la enfermedad de Alzheimer; trastornos vasculares, tales como el infarto cerebral; enfermedades inflamatorias sistémicas, tales como la esclerosis múltiple y el escleroderma sistémico; y enfermedades inflamatorias locales, tales como la estomatitis.

10 Ejemplos

A continuación, la presente invención se describe con detalle por medio de ejemplos y ejemplos de ensayo. Sin embargo, la presente invención no se limita a éstos.

15 Ejemplo 1

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) para obtener una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 2

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) resultante, se disolvieron 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v)/goma xantana al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico)/goma xantana para obtener una suspensión de edaravona.

30 Ejemplo 3

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) resultante, se disolvieron 1000 mg de polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v)/polvo de tragacanto al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico)/polvo de tragacanto para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 4

Se disolvieron 200 mg de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) en 200 ml de agua para preparar una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,1 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de metilcelulosa para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 5

Se disolvieron 200 mg de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de metilcelulosa resultante, se disolvieron 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) para preparar una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,1 % (p/v)/goma xantana al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de metilcelulosa/goma xantana para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 6

Se disolvieron 200 mg de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de metilcelulosa resultante, se disolvieron 1000 mg de polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) para preparar una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,1 % (p/v)/polvo de tragacanto al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de metilcelulosa/polvo de tragacanto para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 7

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) resultante, se disolvieron 1600 mg de carmelosa sodio (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 %

(p/v)/carmelosa sodio al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico)/carmelosa sodio para obtener una suspensión de edaravona.

5 Ejemplo 8

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) resultante, se disolvieron 160 g de dextrina (Nippon Starch Chemical Co., Ltd., Akadama 3) para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v)/dextrina al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico)/dextrina para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 9

Se disolvieron 200 mg de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de metilcelulosa resultante, se disolvieron 1600 mg de carmelosa sodio (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) para preparar una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,1 % (p/v)/carmelosa sodio al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de metilcelulosa/carmelosa sodio para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 10

Se disolvieron 200 mg de metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) en 200 ml de agua y, en la disolución acuosa de metilcelulosa resultante, se disolvieron 160 g de dextrina (Nippon Starch Chemical Co., Ltd., Akadama 3) para preparar una disolución acuosa de metilcelulosa al 0,1 % (p/v)/dextrina al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 100 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de metilcelulosa/dextrina para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 11

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 12

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 80 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 13

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

50 Ejemplo 14

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 200 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 15

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 40 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 16

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd.,

EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

5 Ejemplo 17

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 200 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y se obtuvo una suspensión de edaravona para la administración oral.

Ejemplo 18

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bisulfito de sodio, 20 mg de clorhidrato de L-cisteína hidratado, 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y a la suspensión resultante se le añadieron hidróxido de sodio y ácido fosfórico en cantidades adecuadas para ajustar su pH a 4,20, y se obtuvo una suspensión de edaravona.

Ejemplo 19

Se disolvieron 40 mg de ácido benzoico, 2 mg de propilparabeno y 2 mg de butilparabeno en 40 mg de etanol para preparar una disolución de conservantes. Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bisulfito de sodio, 20 mg de clorhidrato de L-cisteína hidratado, 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 800 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y, a continuación, se añadió la disolución de conservantes. A la suspensión resultante se le añadieron hidróxido de sodio y ácido fosfórico en cantidades adecuadas para ajustar su pH a 4,20, y se obtuvo una suspensión de edaravona.

Ejemplo 20

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) en 200 ml de agua purificada para preparar una disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v). Se dispersaron 120 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución de poli(alcohol vinílico) para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 21

Se dispersaron 300 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución acuosa de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v) obtenida en el ejemplo 20 para obtener una suspensión de edaravona.

45 Ejemplo 22

Se disolvieron 200 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) y 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) en 200 ml de agua purificada para preparar una disolución de poli(alcohol vinílico) al 0,1 % (p/v)/goma xantana al 0,5 % (p/v). Se dispersaron 300 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) en 10 ml de la disolución poli(alcohol vinílico)/goma xantana para obtener una suspensión de edaravona.

Ejemplo 23

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 19 µm; D90: 73 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 19 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

Ejemplo 24

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 32 µm; D90: 110 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 19 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

65 Ejemplo 25

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 44 µm; D90: 204 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 19 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

5 Ejemplo 26

Se disolvieron o dispersaron en agua 40 mg de poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bisulfito de sodio, 20 mg de clorhidrato de L-cisteína hidratado, 20 mg de emulsión de simeticona (Basildon, PD30S), 16 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) y 840 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm) para alcanzar un volumen de la mezcla de 40 ml y a la suspensión resultante se le añadieron hidróxido de sodio y ácido fosfórico en cantidades adecuadas para ajustar su pH a 4,20, y se obtuvo una suspensión de edaravona.

15 Ejemplo 27

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 17 µm; D90: 64 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 26 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

20 Ejemplo 28

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 21 µm; D90: 79 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 26 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

25 Ejemplo 29

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 31 µm; D90: 124 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 26 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

30 Ejemplo 30

Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 46 µm; D90: 185 µm) en lugar de las partículas de edaravona del ejemplo 26 (polvo de edaravona, D50: 37 µm; D90: 143 µm).

Ejemplo 31

40 Se obtuvo una suspensión de edaravona empleando 200 mg de polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) en lugar de 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) del ejemplo 26.

Ejemplo de ensayo 1 (Selección del dispersante)

45 Se prepararon a temperatura ambiente disoluciones acuosas al 0,1 % (p/v) de los aditivos para medicamentos descritos en la siguiente tabla que son generalmente conocidos como sustancias capaces de dispersar partículas sólidas en un líquido.

50 Se añadieron 50 ml de cada una de las disoluciones acuosas de los aditivos a 3600 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 µm, D90: 143 µm) y la mezcla se agitó con un agitador. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Table 1

Nombre del aditivo	Resultados de la observación del aspecto tras la dispersión	
	Sin agregación secundaria	Sin material flotante sobre la superficie del líquido
Polvo de goma arábica (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	Δ	X
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	Δ	X
Poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	O	O

(continuación)

Nombre del aditivo	Resultados de la observación del aspecto tras la dispersión	
	Sin agregación secundaria	Sin material flotante sobre la superficie del líquido
Alginato de sodio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	X	X
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	X	X
Éster de ácido graso de sacarosa (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	O	O
Polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	Δ	X
Metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25)	O	O
Hipromelosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	O	O
Carmelosa sodio (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	X	X
	O: No hay agregación secundaria Δ: Se produce un poco de agregación secundaria X: Se produce agregación secundaria	O: No hay material flotante Δ: Hay un poco de material flotante X: Hay material flotante

A partir de los resultados de la anterior tabla, se descubrió que sólo el poli(alcohol vinílico), la metilcelulosa, el éster de ácido graso de sacarosa y la hipromelosa pueden dispersar en agua las partículas de edaravona de modo adecuado.

Ejemplo de ensayo 2 (Ensayo de intensidad de dispersión/transmisión de luz)

Se prepararon a temperatura ambiente disoluciones acuosas al 0,1 % (p/v) de los aditivos para medicamentos descritos en la siguiente tabla que son generalmente conocidos como sustancias capaces de dispersar partículas sólidas en un líquido.

Se añadieron 40 ml de cada una de las disoluciones acuosas de los aditivos a 840 mg de partículas de edaravona (polvo de edaravona, D50: 37 μm, D90: 143 μm), la mezcla se agitó con un agitador durante 30 minutos o más y se confirmó el estado dispersado de las partículas de edaravona. Además, se introdujeron 20 ml del líquido de dispersión obtenido anteriormente en un frasco de muestras diámetro interior: 25 mm × diámetro exterior: 27,5 mm × altura: 72 mm) y se comenzó la medición de la intensidad de dispersión/transmisión de luz ΔT % a una altura de 39-40 mm del frasco de muestras con una torre TURBISCAN (fabricada por Formulaction) (con la temperatura ajustada a 25 °C), y se definió un valor obtenido transcurridos 10 minutos del inicio de la medición como la intensidad de dispersión/transmisión de luz ΔT % para cada aditivo. Las intensidades de dispersión/transmisión de luz ΔT % de los aditivos y el estado de dispersión de las partículas de edaravona en las disoluciones de aditivos se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 2

Nombre del aditivo	Intensidad de dispersión/transmisión de luz ΔT %	Estado de dispersión de la edaravona
Poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	32,100	○
Metilcelulosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-15)	3,038	○
Éster de ácido graso de sacarosa (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F))	8,767	○
Hipromelosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	17,542	○

(continuación)

Nombre del aditivo	Intensidad de dispersión/transmisión de luz ΔT %	Estado de dispersión de la edaravona
Polvo de goma arábica (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	0,070	×
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	0,012	×
Polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	0,000	×
Alginato de sodio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	0,012	×
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	0,007	×
Carmelosa sodio (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	0,001	×
Poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	15,543	○
MACROGOL 6000	0,000	×
D-sorbitol	0,000	×
Polisorbato 80	6,151	×

A partir de los resultados de la anterior tabla, puede observarse que un dispersante que puede dispersar de modo adecuado las partículas de edaravona tiene una intensidad de dispersión/transmisión de luz ΔT % del 1 % o superior.

Ejemplo de ensayo 3 (Ensayo del ángulo de contacto)

Se moldearon por compresión 120 mg de un medicamento de edaravona (D50: 37 μm , D90: 143 μm) con una máquina de formación de comprimidos de un solo punzón (Compaction Analyzer) (punzón: punzón plano con un diámetro de 8 mm; presión de formación del comprimido: 800 kgf) y se obtuvo un comprimido de edaravona para la medición del ángulo de contacto.

Se prepararon a temperatura ambiente disoluciones acuosas saturadas de edaravona en las que se disolvieron al 0,1 % (p/v) los aditivos para medicamentos descritos en la siguiente tabla que son generalmente conocidos como sustancias capaces de dispersar partículas sólidas en un líquido y se midieron los ángulos de contacto con respecto al comprimido de edaravona preparado anteriormente con un dispositivo de medición del ángulo de contacto (Kyowa Interface Science, Inc., CAX-150). Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Jeringuilla empleada: vidrio, 1 ml

Aguja: calibre 23

Volumen del líquido: 1 μl

Tiempo de medición: después de 3,1 segundos

Tabla 3

Nombre del aditivo	Ángulo de contacto
Poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	69,8
Éster de ácido graso de sacarosa (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	74,3
Hipromelosa (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	78,8
Polvo de goma arábica (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	89,5
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	86,9
Polvo de tragacanto (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	83,9
Alginato de sodio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	86,4
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	84,0

(continuación)

Nombre del aditivo	Ángulo de contacto
Carmelosa sodio (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	87,3
Poli(alcohol vinílico) (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	79,8
D-sorbitol	83,3
Polisorbato 80	53,1

A partir de los anteriores resultados y de los resultados del ejemplo de ensayo 1 o 2, puede observarse que una sustancia con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior para la disolución acuosa saturada de edaravona que contiene aditivo al 0,1 % (p/v) con respecto al comprimido de edaravona, puede dispersar en agua la edaravona de modo adecuado.

Ejemplo de ensayo 4 (Estabilidad)

Se introdujeron en un frasco de vidrio 5 ml de cada una de las suspensiones de edaravona preparadas en los ejemplos 1 a 10, se cerraron herméticamente y se conservaron a 60 °C durante 4 semanas. Después de 4 semanas, se midió la cantidad de sustancias relacionadas con la edaravona en cada suspensión de acuerdo con Sustancias relacionadas (i) en el Ensayo de pureza descrito en Inyección de edaravona en la Farmacopea Japonesa. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 4

Ejemplo	Cantidad de sustancias relacionadas (%)
1	0,90
2	1,60
3	1,03
4	1,00
5	1,47
6	0,95
7	4,60
8	4,41
9	4,75
10	3,87

A partir de los anteriores resultados, puede observarse que, aunque la cantidad de sustancias relacionadas con edaravona generadas en cualquiera de los ejemplos 1 a 10 es pequeña, la cantidad de sustancias relacionadas con edaravona generadas en las suspensiones de los ejemplos 1 a 6, en los que utilizó goma xantana o polvo de tragacanto como agente espesante, es especialmente pequeña.

Ejemplo de ensayo 5 (Ensayo de uniformidad del contenido)

Se tomaron muestras de 5 ml cada vez con jeringuilla de cada una de las suspensiones de edaravona (40 ml cada una) obtenidas en los ejemplos 11a 14, y la toma de muestras se llevó a cabo 7 veces en total. Se midió el contenido de edaravona en los 5 ml de la muestra de suspensión. Los resultados se muestran a continuación (los valores en la tabla son valores relativos (%) con respecto a 100 mg de edaravona contenidos en 5 ml de la suspensión original).

Tabla 5

Número de momentos de toma de muestras	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Primera vez	114,2	98,4	101,1	98,2
Segunda vez	97,3	97,7	99,7	101,4
Tercera vez	100,2	98,8	100,6	99,6
Cuarta vez	89,1	101,0	100,4	100,1

(continuación)

Número de momentos de toma de muestras	Ejemplo 11	Ejemplo 12	Ejemplo 13	Ejemplo 14
Quinta vez	94,1	99,0	101,6	103,0
Sexta vez	92,8	99,4	99,2	101,1
Séptima vez	92,5	100,9	101,5	100,3
Promedio	97,2	99,3	100,6	100,7

Se garantiza la uniformidad del contenido en todas las suspensiones y, en concreto, en las suspensiones de los ejemplos 12 a 14, que contienen cada una un agente espesante, se consigue una uniformidad del contenido más preferible.

Ejemplo de ensayo 6 (Ensayo de redispersión)

Cada una de las suspensiones obtenidas en los ejemplos 15 a 17 se introdujo en un separador centrífugo, se aplicó una gravedad de 4000 g durante 6,6 horas y se obligó a que las partículas de edaravona sedimentasen. Tras finalizar la centrifugación, cada una de las suspensiones se agitaron ligeramente a mano. Las partículas de edaravona en cada una de las suspensiones de los ejemplos 15 y 16 se redispersaron en 10 segundos y las partículas de edaravona del medicamento del ejemplo 17 se redispersaron en 40 segundos. La anterior condición de gravedad equivale a 3 años de almacenamiento.

Ejemplo de ensayo 7 (Ensayo de eficacia de la conservación)

Los ensayos de eficacia de la conservación se llevaron a cabo de acuerdo con la Farmacopea Japonesa empleando las suspensiones obtenidas en los ejemplos 18 a 19. Aunque no se mezcló un conservante, la suspensión del ejemplo 18 presentó un efecto conservante equivalente al de la suspensión del ejemplo 19, en la que se mezcló un conservante.

Tabla 6

Cepa bacteriana	Recuento bacteriano (CFU/ml)				
	Inicial	Ejemplo 18		Ejemplo 19	
		14 días después	28 días después	14 días después	28 días después
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC9027	$0,35 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Escherichia coli</i> ATCC8739	$0,33 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Staphylococcus aeruginosa</i> ATCC6538	$1,38 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Candida albicans</i> ATCC10231	$0,42 \times 10^6$	0	0	0	0
<i>Aspergillus brasiliensis</i> ATC 16404	$0,64 \times 10^6$	0	0	0	0

Ejemplo de ensayo 8

Las suspensiones de edaravona (10 ml) obtenidas en los ejemplos 20 a 22 se administraron por vía oral a 6 hombres adultos sanos en ayunas. Se recogieron muestras de sangre antes de la administración y 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 y 48 horas después y se midió la concentración de edaravona sin cambios en plasma. En la siguiente tabla se muestran los perfiles PK obtenidos.

Tabla 7

Medicamento administrado	Dosis de edaravona (mg)	$t_{\max}$ (h) (DE)	$C_{\max}$ (ng/ml) (DE)	AUC_{0-24h} (h*ng/ml) (DE)	$t_{1/2}$ (h) (DE)
Ejemplo 20	120	0,38	1735	2241,77	5,13
	(N = 6)	(0,14)	(738,0)	(910,63)	(1,46)

(continuación)

Medicamento administrado	Dosis de edaravona (mg)	$t_{\max}$ (h) (DE)	$C_{\max}$ (ng/ml) (DE)	AUC_{0-24h} (h*ng/ml) (DE)	$t_{1/2}$ (h) (DE)
Ejemplo 21	300	0,75	5426	9034,06	9,05
	(N = 6)	(0,42)	(2496)	(2737,73)	(3,31)
Ejemplo 22	300	0,55	8805	11318,84	11,76
	(N = 6)	(0,25)	(933,2)	(1053,43)	(4,09)

Las $C_{\max}$ y AUC_{0-24h} del ejemplo 20 (edaravona: 120 mg) excedieron significativamente a las $C_{\max}$ (1049 ng/ml) y AUC_{0-24h} (1374 h*ng/ml) de una inyección de edaravona (60 mg) descrita en Amyotroph. Lateral Scler. Frontotemporal Degener., 2017, 18 (supl. 1): 80-87. Puede observarse que la suspensión de la presente invención

tiene una biodisponibilidad excelente como medicamento para la administración oral. Además, a partir de la comparación entre los perfiles PK de los ejemplos 21 y 22, puede observarse que, al añadir un agente espesante, se reduce la variación en la concentración de edaravona en plasma entre los sujetos, es decir,

Ejemplo de ensayo 9 (1) (Ensayo de disolución)

Las suspensiones preparadas en los ejemplos 19, 23, 24 y 25 se sometieron a ensayos de disolución de acuerdo con el Procedimiento de ensayo de disolución 2 (Procedimiento de las palas) de la Farmacopea Japonesa.

- Eluido: 900 ml de la primera disolución (pH 1,2) o la segunda disolución (pH 6,8) del Ensayo de disolución de la Farmacopea Japonesa
- Procedimiento de medición: absorbancia en la longitud de onda de 240 nm
- Velocidad de rotación de las palas: 50 rpm
- Número de muestras: n = 3

Se determinaron las tasas de disolución de edaravona 30 minutos después de comenzar los ensayos y las similitudes del comportamiento de disolución de otros ejemplos en los que se usó el medicamento del ejemplo 19 como medicamento patrón según las Directrices de bioequivalencia para fármacos genéricos, y en la siguiente tabla se muestran los resultados del cálculo de las funciones F2 con 15, 30 y 45 minutos como tiempos de comparación de la tasa de disolución. Se descubrió que a medida que disminuye el tamaño de partícula de la edaravona utilizada para preparar la suspensión de edaravona, más rápida es la disolución, y la tasa de disolución puede controlarse cambiando el tamaño de partícula de las partículas de edaravona. Por otra parte, a partir de los valores de la función F2, en la primera disolución (pH 1,2), los medicamentos de los ejemplos 23 a 25 presentaron unos comportamientos de disolución biológicamente equivalentes a los del medicamento del ejemplo 19, y, en la segunda disolución (pH 6,8), los medicamentos de los ejemplos 23 y 24 presentaron unos comportamientos de disolución biológicamente equivalentes a los del medicamento del ejemplo 19.

Tabla 8

Suspensión de edaravona y tamaños de partícula del polvo de edaravona empleado	Primera disolución (pH 1,2)		Segunda disolución (pH 6,8)	
	Tasa de disolución después de 30 minutos	Valor de la función F2 (resultado de la determinación*)	Tasa de disolución después de 30 minutos	Valor de la función F2 (resultado de la determinación*)
Ejemplo 23 D50: 19 μ m D90: 73 μ m	96 %	96,1 (equivalente al medicamento patrón)	95 %	86,2 (equivalente al medicamento patrón)
Ejemplo 24 D50: 32 μ m D90: 110 μ m	96 %	97,4 (equivalente al medicamento patrón)	92 %	95,4 (equivalente al medicamento patrón)

(continuación)

Suspensión de edaravona y tamaños de partícula del polvo de edaravona empleado	Primera disolución (pH 1,2)		Segunda disolución (pH 6,8)	
	Tasa de disolución después de 30 minutos	Valor de la función F2 (resultado de la determinación*)	Tasa de disolución después de 30 minutos	Valor de la función F2 (resultado de la determinación*)
Ejemplo 19 D50: 37 µm D90: 143 µm	96 %	Medicamento patrón	93 %	Medicamento patrón
Ejemplo 25 D50: 44 µm D90: 204 µm	87 %	56,0 (equivalente al medicamento patrón)	74 %	42,4 (no equivalente al medicamento patrón)

* Un valor de la función F2 de 50 o superior es equivalente al medicamento patrón.

Ejemplo de ensayo 9 (2) (Ensayo de disolución)

5

Las suspensiones preparadas en los ejemplos 27 a 30 se sometieron a ensayos de disolución de acuerdo con el Procedimiento de ensayo de disolución 2 (Procedimiento de las palas) de la Farmacopea Japonesa.

10

- Eluido: 900 ml de una disolución de tampón acetato de sodio/ácido acético 0,05 mol/l (pH 4,0) 900 ml
- Procedimiento de medición: absorbancia en la longitud de onda de 240 nm
- Velocidad de rotación de las palas: 50 rpm
- Número de muestras: n = 3

15

Se determinaron las tasas de disolución de edaravona 30 minutos después de comenzar los ensayos y las similitudes del comportamiento de disolución de otros ejemplos en los que se usó el medicamento del ejemplo 29 como medicamento patrón según las Directrices de bioequivalencia para fármacos genéricos, y en la siguiente tabla se muestran los resultados del cálculo de las funciones F2 con 15, 30 y 45 minutos como tiempos de comparación de la tasa de disolución. Se descubrió que a medida que disminuye el tamaño de partícula de la edaravona utilizada para preparar la suspensión de edaravona, más rápida es la disolución, y la tasa de disolución puede controlarse cambiando el tamaño de partícula de las partículas de edaravona. Por otra parte, a partir de los valores de la función F2, puede observarse que los medicamentos de los ejemplos 27, 28 y 30 presentaron unos comportamientos de disolución biológicamente equivalentes a los del medicamento del ejemplo 29.

20

Tabla 9

25

Suspensión de edaravona (los valores entre paréntesis son los tamaños de partícula del polvo de edaravona empleado)	Tasa de disolución después de 30 minutos	Valor de la función F2 (resultado de la determinación*)
Ejemplo 27 (D50: 19 µm, D90: 73 µm)	100 %	96,1 (equivalente al medicamento patrón)
Ejemplo 28 (D50: 32 µm, D90: 110 µm)	100 %	97,4 (equivalente al medicamento patrón)
Ejemplo 29 (D50: 37 µm, D90: 143 µm)	98 %	Medicamento patrón
Ejemplo 30 (D50: 44 µm, D90: 204 µm)	94%	56,0 (equivalente al medicamento patrón)

* Un valor de la función F2 de 50 o superior es equivalente al medicamento patrón.

Ejemplo de ensayo 10 (Ensayo de bioequivalencia)

30

La suspensión obtenida en el ejemplo 26 se sometió a un estudio de grupos cruzados aleatorizado de una sola dosis

y sin enmascaramiento en 42 sujetos japoneses sanos con una inyección de edaravona como fármaco diana.

La administración de la suspensión de edaravona del ejemplo 26 se llevó a cabo agitando ligeramente un frasco de vidrio que contenía la suspensión, extrayendo 5 ml (105 mg como edaravona) de la suspensión con una jeringuilla para la administración oral, y administrando por vía oral la suspensión extraída a un sujeto en ayunas.

La administración de la inyección de edaravona se llevó a cabo inyectando por vía intravenosa 200 ml de la inyección de edaravona (inyección Radicut) (60 mg como edaravona) en un sujeto en ayunas durante 1 hora.

En la siguiente figura y tabla se muestra el perfil PK de la edaravona sin cambios en plasma en el momento de la administración de la suspensión descrita en el ejemplo 26 y el perfil PK de la edaravona sin cambios en plasma en el momento de la administración de una inyección de edaravona.

Tabla 10

Medicamento administrado	Dosis de edaravona (mg)	C _{máx} (ng/ml) (DE)	AUC _{0-∞} (h*ng/ml) (DE)
Ejemplo 26 (p.o.)	105 (N = 42)	1656 (734)	1762 (540)
Inyección de edaravona (i.v.)	60 (N = 42)	1253 (229)	1736 (331)

Además, en la siguiente tabla se muestran los resultados de la evaluación de la bioequivalencia del medicamento del ejemplo 26 con respecto a la inyección de edaravona.

Tabla 11

Parámetro	Cociente (p.o./i.v.) del valor de la media geométrica	Intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica
C _{máx} (ng/ml)	1,217	1,090-1,359
AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	0,977	0,917-1,041

El cociente del valor de la media geométrica de la C_{máx} o AUC_{0-∞} en el momento de la administración del medicamento del ejemplo 26 con respecto a la inyección de edaravona en el momento de la administración se encontraba en el intervalo de 0,8 a 1,25 para ambas C_{máx} y AUC_{0-∞}. El intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica se encontraba en el intervalo de 0,8 a 1,25 para AUC_{0-∞}. Para C_{máx}, el límite inferior del intervalo de confianza del 90 % del cociente del valor de la media geométrica se encontraba en el intervalo de 0,8 a 1,25, pero el límite superior del mismo excedía el intervalo.

Aplicabilidad industrial

La suspensión de edaravona de la presente invención es especialmente útil como agente terapéutico para la ELA. Por tanto, la presente invención tiene aplicabilidad industrial.

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión de edaravona para la administración oral humana, que comprende:

5 partículas de edaravona;

un dispersante; y

10 agua;

en donde el dispersante es uno o más seleccionados de poli(alcohol vinílico), metilcelulosa, hipromelosa, éster de ácido graso de sacarosa y polisorbato.

15 2. La suspensión según la reivindicación 1, en la que el dispersante es un dispersante con una intensidad de dispersión/transmisión de luz del 1 % o superior, medida de acuerdo con el procedimiento de la descripción.

3. La suspensión según la reivindicación 1, en la que el dispersante es un dispersante con un ángulo de contacto de 80 grados o inferior, medido de acuerdo con el procedimiento de la descripción.

20 4. La suspensión según la reivindicación 1, en la que el dispersante es un dispersante es uno o dos seleccionados de poli(alcohol vinílico) y metilcelulosa.

5. La suspensión según la reivindicación 1 o 4, en la que el dispersante es poli(alcohol vinílico).

25 6. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que una cantidad para mezclar del dispersante es del 0,001 % (p/v) al 1,0 % (p/v).

7. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que comprende además un agente espesante.

30 8. La suspensión según la reivindicación 7, en la que el agente espesante es uno o dos seleccionados de goma xantana y polvo de tragacanto.

9. La suspensión según la reivindicación 7 u 8, en la que el agente espesante es goma xantana.

35 10. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 9, en la que una cantidad para mezclar del agente espesante es del 0,1 % (p/v) al 1,2 % (p/v).

40 11. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que las partículas de edaravona en la suspensión tienen un tamaño de partícula D50 basado en el volumen de 10 µm a 100 µm y un tamaño de partícula D90 basado en el volumen de 50 µm a 300 µm, medidos utilizando un dispositivo de distribución de tamaño de partícula con láser.

45 12. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que una cantidad para mezclar de las partículas de edaravona es del 0,06 % (p/v) al 36 % (p/v).

13. La suspensión según la reivindicación 12, en la que una cantidad para mezclar de las partículas de edaravona es del 0,5 % (p/v) al 36 % (p/v).

50 14. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, que comprende además uno o más aditivos seleccionados de un edulcorante, un estabilizante y un regulador del pH.

15. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 que tiene una densidad de 1 g/ml a 1,5 g/ml.

55 16. La suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, en la que, cuando se lleva a cabo un ensayo de disolución (disolución de ensayo: primera disolución; y velocidad de rotación de las palas: 50 rpm) de acuerdo con la Farmacopea Japonesa, la tasa de disolución de la edaravona 30 minutos después de comenzar el ensayo es del 80 % o superior.

60 17. Un kit para preparar una suspensión de edaravona para la administración oral humana según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, que comprende:

(A) una composición sólida que contiene partículas de edaravona; and

(B) una disolución de dispersante.

65

Figura 1

