República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) BR 112021008197-6 A2

(22) Data do Depósito: 01/11/2019

(43) Data da Publicação Nacional: 03/08/2021

(54) Título: SUSPENSÃO DE EDARAVONE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL

(51) Int. Cl.: A61K 31/4152; A61K 9/10; A61K 47/32; A61K 47/36; A61K 47/38; (...).

(30) Prioridade Unionista: 02/11/2018 JP 2018-207646.

(71) Depositante(es): MITSUBISHI TANABE PHARMA CORPORATION.

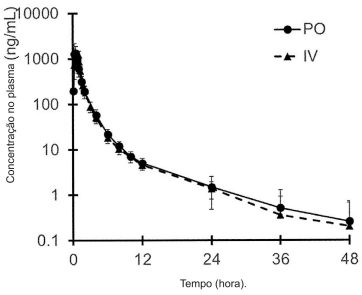
(72) Inventor(es): TETSUO HAYAMA; TOMOHIRO TAKAHASHI; TOMOYUKI OMURA; KOUJI HAYASHI; MUNETOMO MATSUDA; TADASHI MIYAZAWA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2019043013 de 01/11/2019

(87) Publicação PCT: WO 2020/091036 de 07/05/2020

(85) Data da Fase Nacional: 28/04/2021

(57) Resumo: A presente invenção refere-se ao fornecimento de uma suspensão de edaravone para administração oral que possui excelente biodisponibilidade. Espera-se que a carga sobre os pacientes com ALS e profissionais de saúde possa ser reduzida desse modo.



Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"SUSPENSÃO DE EDARAVONE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL".**

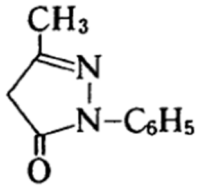
Campo Técnico

[001] A presente invenção refere-se a uma suspensão de edaravone para administração oral e se refere a um kit para a preparação da suspensão de edaravone para administração oral.

Antecedentes da Técnica

[002] Edaravone é 3-metil-1-fenil-2-pirazolin-5-ona (ver a fórmula abaixo):

Fórmula Química 1



[003] e é conhecida por seu uso medicinal como um agente terapêutico para a ALS (esclerose lateral amiotrófica), além de ser um agente de normalização da função cerebral (Documentos de Patente 1 e 2).

[004] A ALS como um tipo de doença do neurônio motor é uma doença intratável que leva à insuficiência respiratória a partir dos sintomas iniciais tais como fraqueza nas mãos, distúrbios do movimento dos dedos e contração fascicular nos membros superiores, até os sintomas tais como amiotrofia e/ou fraqueza muscular, paralisia bulbar e contração fascicular nos músculos. A ALS é dividida em membros superiores, bulbares, membros inferiores e tipos mistrados, dependendo do local de início. Em todos esses tipos, conforme os sintomas progridem, um grupo de músculos sistêmicos é afetado. Os fatores causais da ALS ainda não foram suficientemente elucidados. As seguintes hipóteses foram propostas como principais fatores causais da ALS: (1) teoria autoimune (aparecimento de um autoanticorpo contra um canal de Ca); (2) teoria de aminoácidos excitantes excessivos e/ou

intoxicação (aumento do ácido glutâmico extracelular e distúrbios de transporte do ácido glutâmico); (3) teoria do transtorno de estresse oxidativo (anormalidade genética de superóxido dismutase Cu/Zn (SOD) e danos às células nervosas provocados por radicais livres); (4) teoria do distúrbio do citoesqueleto (acúmulo de neurofilamento nas células nervosas motoras e aparecimento de corpos de inclusão); e (5) deficiência de fatores neurotróficos.

[005] Atualmente, a edaravone é utilizada como um agente terapêutico da ALS. No entanto, a edaravone como um agente terapêutico de ALS é fornecida apenas como uma injeção, e um produto medicamentoso administrado por via oral é desejado que seja menos incômodo para os pacientes e profissionais de saúde e seja preferível de uma perspectiva de QOL.

[006] No entanto, ao contrário de uma injeção administrada diretamente no sangue, para um produto medicamentoso para administração oral para o qual vários fatores tais como a absorção do trato gastrointestinal e um efeito de primeira passagem afetam a biodisponibilidade, obter um produto medicamentoso biologicamente equivalente a uma injeção é difícil.

[007] Como produtos medicamentosos para administração oral, os produtos medicamentosos sólidos tais como comprimidos e cápsulas são comuns. No entanto, quando os produtos medicamentosos dessas formas são tomados diretamente, é difícil tomá-los para pacientes com ALS que provavelmente apresentem diminuição da capacidade de engolir. Para esses pacientes, as formas de administração oral tais como líquidos e suspensões são desejáveis.

[008] Os documentos não patentes 1 a 3 descrevem suspensões de CMC-Na de edaravone. No entanto, é descrito que quando essas suspensões foram administradas em animais, todas apresentavam baixa biodisponibilidade.

[009] O Documento de Patente 3 descreve uma solução de edaravone para administração oral utilizando uma solução aquosa de goma tragacanta, e é descrito que uma concentração suficiente no sangue foi obtida em ratos. No entanto, a concentração no sangue é menor do que o resultado da suspensão de CMC-Na descrita nos Documentos Não Patentes 1 a 3, e um produto medicamentoso descrito no documento também não possui biodisponibilidade comparável com aquela de uma injeção.

[0010] A fim de superar a baixa biodisponibilidade em suspensões, o Documento de Patente 4 descreve uma solução de edaravone tendo excelente capacidade de absorção. No entanto, devido à baixa solubilidade da edaravone em água, uma dose dessa solução torna-se tão elevada quanto 100 ml e, portanto, não é preferível a partir de uma perspectiva de adesão de medicação dos pacientes.

Técnica Relacionada

Documento de Patente

[0011] Literatura Patente 1 Publicação de Patente Japonesa No. H5-31523.

[0012] Documento de Patente 2 Patente Japonesa No. 3758164.

[0013] Documento de Patente 3 Publicação Aberta à Inspeção Pública do Pedido de Patente Japonesa No. 2004-91441.

[0014] Documento de Patente 4 Publicação internacional No. WO 2018/134243.

Documento Não Patente

[0015] Documento Não Patente 1 Journal of Pharmaceutical Sciences 103:730-742, 2014.

[0016] Documento Não Patente 2 International Journal of Pharmaceutics 515 (2016) 490-500

[0017] Documento Não Patente 3 Drug Delivery, 24:1, 962-978.

[0018] Sumario da Invenção

Problemas a serem Resolvidos pela Invenção

[0019] A presente invenção destina-se a fornecer uma suspensão de edaravone para administração oral que pode reduzir a carga em pacientes com ALS e profissionais de saúde e pode alcançar um efeito terapêutico de ALS equivalente ao de uma injeção.

Meios para Resolver os Problemas

[0020] Como um resultado de estudos intensivos, os presentes inventores descobriram que, através da mistura de um dispersante, as partículas de edaravone podem ser uniformemente dispersas em água e o estado disperso pode ser mantido, e, mesmo quando as partículas de edaravone se assentam após o armazenamento, as partículas de edaravone pode ser rapidamente dispersas por agitação leve e, assim, uma suspensão de edaravone farmaceuticamente superior para administração oral pode ser preparada. Além disso, com base nas descobertas dos Documentos Não Patentes 1 a 3, uma suspensão preparada de edaravone para administração oral é uma suspensão considerada desvantajosa do ponto de vista da biodisponibilidade com base nos resultados de experiências anteriores com animais. No entanto, os presentes inventores descobriram que a suspensão apresenta uma biodisponibilidade inesperadamente superior quando administrada a seres humanos e, assim, concluiu a presente invenção.

[0021] Os meios para resolver o problema são os seguintes <1> a <23>, mas não se limitam a eles.

[0022] <1> Uma suspensão de edaravone para administração oral humana contendo: partículas de edaravone; um dispersante; e água.

[0023] <2> A suspensão de acordo com <1> em que o dispersante é um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão da dispersão de luz de 1% ou mais.

[0024] <3> A suspensão de acordo com <1> em que o dispersante é um dispersante que apresenta um ângulo de contato de 80 graus ou

menos.

[0025] <4> A suspensão de acordo com <1> em que o dispersante é um ou dois selecionados de álcool polivinílico, metilcelulose, hipromelose, éster de ácido graxo de sacarose e polissorbato.

[0026] <5> A suspensão de acordo com <4> em que o dispersante é um ou dois selecionados de álcool polivinílico e metilcelulose.

[0027] <6> A suspensão de acordo com <4> ou <5>, em que o dispersante é álcool polivinílico.

[0028] <7> A suspensão de acordo com qualquer um de <4> a <6>, em que o álcool polivinílico possui um grau de saponificação de 86,5 a 89,0 e uma solução aquosa a 4% do mesmo possui uma viscosidade cinemática de 3 mm^2/s a 55,7 mm^2/s a 20 ^oC.

[0029] <8> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <7>, em que uma quantidade de mistura do dispersante é 0,001% (p/v) a 1,0% (p/v).

[0030] <9> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <8>, que ainda contém um agente espessante.

[0031] <10> A suspensão de acordo com <9> em que o agente espessante é um ou dois selecionados de goma xantana e pó de tragacanto.

[0032] <11> A suspensão de acordo com <9> ou <10>, em que o agente espessante é a goma xantana.

[0033] <12> A suspensão de acordo com qualquer um de <9> a <11>, em que uma quantidade de mistura do agente espessante é de 0,1% (p/v) a 1,2% (p/v).

[0034] <13> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <12>, em que as partículas de edaravone na suspensão possuem um tamanho de partícula D50 de 10 μm a 100 μm e um tamanho de partícula D90 de 50 μm a 300 μm.

[0035] <14> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a

<13>, em que uma quantidade de mistura das partículas de edaravone é de 0,06% (p/v) a 36% (p/v).

[0036] <15> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <14>, contendo ainda um ou mais aditivos selecionados de um adoçante, um estabilizante e um regulador de pH.

[0037] <16> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <15> tendo uma viscosidade de 50 mPa·s a 1750 mPa·s.

[0038] <17> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <16> tendo uma densidade de 1 g/ml a 1,5 g/ml.

[0039] <18> A suspensão de acordo com qualquer um de <1> a <17> para a qual, quando um teste de dissolução (solução de teste: Primeira Solução; e velocidade de rotação das pás: 50 rpm) é executado de acordo com a Japanese Pharmacopeia, uma taxa de dissolução de edaravone 30 minutos após o início do teste é de 80% ou mais.

[0040] <19> Um kit para a preparação de uma suspensão de edaravone para administração oral humana contendo: (A) uma composição sólida contendo partículas de edaravone; e (B) uma solução dispersante.

[0041] <20> Uma suspensão de edaravone para administração oral humana caracterizada pelo fato de que, quando a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano, a edaravone em um plasma apresenta uma Cmax média de 500 a 2500 ng/mL e uma $AUC_{0-\alpha}$ média de 1000 a 2500 h*ng/ml.

[0042] <21> Uma suspensão de edaravone para administração oral humana caracterizada pelo fato de que, quando um estudo cruzado no qual a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano é executado por injeção de edaravone como um produto medicamentoso de controle, um limite inferior de um intervalo de confiança de 90% de uma relação de um valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle e

um limite inferior de um intervalo de confiança de 90% de uma relação de um valor médio geométrico de $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle ambos excedem 0,8.

[0043] <22> Uma suspensão de edaravone para administração oral humana caracterizada pelo fato de que, quando um estudo cruzado em que a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano é executado utilizando uma injeção de edaravone como um produto medicamentoso de controle, uma relação de um valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle e uma relação de um valor médio geométrico $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle estão ambos em uma faixa de 0,8 a 1,25.

[0044] <23> Um agente terapêutico para a ALS caracterizado pelo fato de que uma dose de um produto medicamentoso através de uma administração oral é de 1 a 20 ml e a dose contém de 50 a 210 mg de edaravone.

Efeito da Invenção

[0045] De acordo com a presente invenção, uma suspensão de edaravone para administração oral que pode reduzir a carga sobre os pacientes com ALS e os profissionais de saúde e pode atingir um efeito terapêutico contra a ALS equivalente ao de uma injeção pode ser fornecida.

Breve Descrição dos Desenhos

[0046] A Figura 1 é um gráfico que mostra o perfil de PK da edaravone inalterada no plasma no momento da administração da suspensão descrita no Exemplo 26 e o perfil de PK de edaravone inalterada no plasma no momento da administração da injeção de edaravone, em que PO é a suspensão e IV é a injeção.

Modo de Realização da Invenção

[0047] A seguir, uma suspensão de edaravone para administração

oral da presente invenção e um kit para a preparação da suspensão de edaravone para administração oral são descritos com detalhes. Todas as publicações citadas no presente relatório descritivo são incorporadas por referência neste relatório descritivo.

[0048] Além disso, no presente relatório descritivo, "% (p/v)" significa % em massa em relação a um volume de uma suspensão, a menos que especificado de outra forma, e uma faixa numérica indicada usando "-" indica uma faixa incluindo valores numéricos antes e depois de "-" como valores mínimo e máximo, respectivamente.

[0049] Uma suspensão para administração oral humana da presente invenção contém partículas de edaravone, um dispersante e água. Como um resultado, a suspensão da presente invenção reduz a carga sobre os pacientes com ALS e profissionais de saúde e atinge um efeito terapêutico contra a ALS equivalente àquele de uma injeção.

[0050] A suspensão da presente invenção pode ainda conter um agente espessante quando necessário.

[0051] Como um resultado, mesmo os pacientes com disfagia podem facilmente beber sem risco de aspiração, e um estado de dispersão das partículas de edaravone pode ser mantido por mais tempo. Além disso, ao conter um agente espessante, quando a suspensão é administrada a seres humanos, a variação na concentração do fármaco no sangue entre os pacientes pode ser muito reduzida e pode-se esperar um efeito mais estável do fármaco.

[0052] A edaravone na presente invenção é um composto comumente conhecido e pode ser facilmente sintetizado por uma pessoa versada na técnica, por exemplo, utilizando um método descrito na Publicação de Patente Japonesa No. H5-31523.

[0053] As partículas de edaravone contidas na suspensão da presente invenção são partículas sólidas contendo edaravone e podem ser formadas apenas de edaravone ou podem conter outros

componentes. A edaravone pode estar no estado cristalino ou amorfo.

[0054] Os tamanhos de partícula das partículas de edaravone na suspensão não são particularmente limitados. No entanto, a partir de perspectivas tais como a manutenção de um estado disperso estável na suspensão, rápida absorção no corpo e uma sensação suave quando a suspensão é tomada, de preferência, um tamanho de partícula D50 (tamanho de partícula cumulativo de 50% com base no volume) está em uma faixa de 10 μm a 100 μm e um tamanho de partícula D90 (tamanho de partícula cumulativo de 90% com base no volume) está em uma faixa de 50 μm a 300 μm; e, mais preferivelmente, o tamanho de partícula D50 está em uma faixa de 20 μm a 80 μm e o tamanho de partícula D90 está em uma faixa de 100 μm a 250 μm. Na presente invenção, o tamanho de partícula cumulativo de 50% e o tamanho de partícula cumulativo de 90% são tamanhos de partícula baseados no volume.

[0055] A distribuição de tamanho de partícula das partículas de edaravone na suspensão é medida utilizando um dispositivo de distribuição granulométrica por difração a laser (Sympatec / HELOS & CUVETTE), dispersando uma parte da suspensão em um meio de dispersão para medição (solução aquosa saturada de edaravone).

[0056] Uma concentração (quantidade de mistura) das partículas de edaravone misturadas na suspensão da presente invenção pode ser adequadamente ajustada de acordo com uma dose ideal de edaravone e uma quantidade da suspensão fornecida a um paciente com ALS (uma dose, uma dose diária, uma dose semanal dose, uma dose de 10 dias e semelhantes). No entanto, uma quantidade que permita uma forma como uma suspensão a ser retida é apropriada. Quando as partículas de edaravone são formadas apenas de edaravone, a configuração das partículas de edaravone pode ser 2 mg/ml ou mais, que é igual ou maior do que uma solubilidade de saturação da edaravone em relação a um meio de dispersão (por exemplo, água), e é de preferência 0,06% (p/v)

a 36% (p/v), mais preferivelmente 0,5% (p/v) a 36% (p/v), ou 0,5% (p/v) a 20% (p/v), ainda mais preferivelmente de 1% (p/v) a 20% (p/v), ou de 1% (p/v) a 10% (p/v), e o mais preferível de 1% (p/v) a 5% (p/v).

[0057] A suspensão da presente invenção contém um dispersante. Como um resultado, as partículas de edaravone na suspensão da presente invenção estão em um estado bem disperso, e mesmo quando as partículas de edaravone se assentam após um longo período de armazenamento, as partículas de edaravone podem ser rapidamente redispersas por agitação (por exemplo, agitação manual ou mecânica). Um comportamento de redispersão pode ser confirmado visualmente ou utilizando um método espectroscópico (por exemplo, utilizando um dispositivo de distribuição granulométrica de difração a laser).

[0058] Como o dispersante, qualquer dispersante que permita que as partículas de edaravone sejam bem dispersas em água sem fazer com que as partículas de edaravone formem aglomerados secundários pode ser utilizado. Um exemplo de tal dispersante é um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão de dispersão de luz de 1% ou mais. Aqui, “1% ou mais” significa uma faixa de 1% a 100%.

[0059] Um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão de dispersão de luz de X% ou mais significa um dispersante para o qual, quando uma intensidade de transmissão de dispersão de luz (ΔT%) logo abaixo de uma superfície de um líquido obtido pela mistura de 40 ml de uma solução aquosa a 0,1% (p/v) do dispersante e 840 mg de edaravone é medida, a intensidade de transmissão de dispersão de luz é de X% ou mais. Por exemplo, um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão de dispersão de luz de 1% ou mais significa um dispersante para o qual, quando uma intensidade de transmissão de dispersão de luz (ΔT%) logo abaixo da superfície de um líquido obtido pela mistura de 40 ml de uma solução aquosa 0,1% (p/v) do dispersante e 840 mg de edaravone (D50: 37 μm, D90: 143 μm)

e agitação da mistura com um agitador durante 30 minutos ou mais é medida, a intensidade de transmissão de dispersão de luz é de 1% ou mais. Além disso, aqui, a intensidade de transmissão de dispersão de luz significa um valor obtido após 10 minutos depois do início de uma medição de uma intensidade de transmissão de dispersão de luz, a medição sendo executada através do suprimento de 20 ml do líquido acima em um frasco de amostra cilíndrico (diâmetro interno: 25 mm × diâmetro externo: 27,5 mm × altura: 72 mm) e através da medição da intensidade de transmissão de dispersão de luz em uma altura de 39 a 40 mm do frasco de amostra utilizando uma TURBISCAN Tower (Formulação fabricada) (25 ºC).

[0060] Exemplos de um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão de dispersão de luz de 1% ou mais incluem álcool polivinílico, éster de ácido graxo de sacarose, polissorbato, metilcelulose e hipromelose.

[0061] Além disso, como o dispersante, um dispersante que apresenta um ângulo de contato de 80 graus ou menos também pode ser adequadamente utilizado. Aqui, “80 graus ou menos” significa uma faixa de 0 a 80 graus. Um dispersante apresentando um ângulo de contato de 80 graus ou menos significa um dispersante para o qual, quando uma gotícula de solução aquosa saturada de edaravone contendo um dispersante 0,1% (p/v) nela dissolvido é deixada cair em um comprimido de edaravone, um ângulo (ângulo de contato) formado entre uma tangente da gotícula e a superfície do comprimido de edaravone é de 80 graus ou menos. Aqui, o comprimido de edaravone refere-se a um comprimido de edaravone obtido através da moldagem por compressão de 120 mg de edaravone (D50: 37 μm, D90: 143 μm) em uma punção plana tendo um diâmetro de 8 mm em uma pressão de produção de comprimidos de 800 kg e medição do ângulo de contato refere-se a um caso em que o ângulo de contato é medido utilizando um

dispositivo de medição do ângulo de contato (CAX-150 fabricado pela Kyowa Interface Science) nas seguintes condições.

[0062] Seringa usada: vidro, 1 ml

[0063] Agulha: calibre 23

[0064] Volume de líquido: 1 µl

[0065] Tempo de medição: após 3,1 segundos

[0066] Exemplos de um dispersante que apresenta um ângulo de contato de 80 graus ou menos incluem álcool polivinílico, éster de ácido graxo de sacarose, polissorbato, hipromelose, e semelhantes.

[0067] Exemplos específicos de um dispersante preferido são um ou mais selecionados de um grupo que consiste em álcool polivinílico, éster de ácido graxo de sacarose, polissorbato, metilcelulose e hipromelose. Particularmente preferível, o dispersante é um ou dois selecionados de um grupo que consiste em álcool polivinílico e metilcelulose, e o mais preferível, o dispersante é álcool polivinílico.

[0068] Como o álcool polivinílico, um álcool polivinílico é preferível que tenha um grau de saponificação de 86,5 a 89,0, do qual uma viscosidade cinemática de uma solução aquosa a 4% está na faixa de 3 mm^2/s a 55,7 mm^2/s a 20 ^oC, e isso é recomendado como um aditivo farmacêutico. No entanto, o álcool polivinílico não se limita a isso. Por exemplo, Gohsenol EG-03P, EG-05P, EG-05PW, EG-18P, EG-22P, EG-30P, EG-30PW, EG-40P, EG-40PW e EG-48P, comercialmente disponíveis na Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., podem ser utilizados.

[0069] Esses dispersantes podem cada um ser independentemente utilizados, ou dois ou mais desses dispersantes podem ser utilizados em combinação.

[0070] Uma quantidade de mistura do dispersante pode ser selecionada em uma faixa que permita as partículas de edaravone serem dispersas e não afete adversamente a capacidade de fabricação

e está geralmente em uma faixa de 0,001% (p/v) a 1,0% (p/v), de preferência 0,005% (p/v) a 0,5% (p/v), e o mais preferível 0,01% (p/v) a 0,1% (p/v).

[0071] Na suspensão da presente invenção, para que as partículas de edaravone mantenham um estado bem disperso durante um longo período de tempo, um agente espessante pode ser misturado. Ao conter um agente espessante, consegue-se um efeito de que a suspensão é facilmente engolida sem risco de aspiração, mesmo para pacientes com disfagia e, quando administrada a seres humanos, a variação na concentração do fármaco no sangue entre os pacientes é bastante reduzida e um efeito medicamentoso mais estável pode ser esperado.

[0072] Como o agente espessante, um agente espessante farmaceuticamente conhecido pode ser utilizado. Especificamente, por exemplo, carmelose sódica, dextrina, tragacanto em pó, goma xantana e semelhantes podem ser utilizados. A partir de uma perspectiva de estabilidade de armazenamento de edaravone, tragacanto em pó e goma xantana são preferíveis, e a goma xantana é a mais preferível.

[0073] Cada um destes agentes espessantes pode ser independentemente utilizado, ou dois ou mais destes agentes espessantes podem ser utilizados em combinação.

[0074] Uma maior quantidade de mistura do agente espessante permite que um estado disperso seja mantido durante um período de tempo mais longo. No entanto, quando a quantidade de mistura é muito grande, a viscosidade é forte e a capacidade de fabricação se deteriora, e um produto medicamentoso se torna difícil de ser engolido e a redispersibilidade das partículas sedimentadas após um longo período de armazenamento também se deteriora e, portanto, é desfavorável. Por exemplo, o agente espessante é goma xantana, a quantidade de mistura do agente espessante pode ser 0,1% (p/v) a 1,2% (p/v), e de preferência 0,2% (p/v) a 1,0% (p/v), e o mais preferível de 0,3% (p/v) a

0,5% (p/v).

[0075] A mistura de um agente espessante pode conferir viscosidade à suspensão, permite que até mesmo um paciente com disfagia beba facilmente a suspensão e pode evitar a aspiração e, portanto, é favorável. A viscosidade de tal suspensão pode estar em uma faixa não superior a 1750 mPa·s, de preferência em uma faixa de 50 mPa·s a 1750 mPa·s, e o mais preferível em uma faixa de 150 mPa·s a 900 mPa·s.

[0076] A quantidade de mistura do agente espessante não está limitada à descrição acima e pode ser ajustada conforme apropriado de modo que a viscosidade acima seja alcançada.

[0077] Além disso, a combinação do agente espessante atinge um efeito inesperado que, quando a suspensão é administrada a pacientes, a variação na transição da concentração de edaravone no sangue entre os pacientes pode ser minimizada e, assim, um efeito de fármaco estável pode ser esperado para todos os pacientes.

[0078] Na suspensão para administração oral da presente invenção, um adoçante pode ser misturado com o propósito de ajustar o sabor da suspensão como um produto medicamentoso para administração oral e retardar a sedimentação das partículas de edaravone através do aumento da densidade da solução da suspensão. Entre os adoçantes, o açúcar pode aumentar a relação de mistura em comparação com outros aditivos e pode contribuir para aumentar a densidade da solução. Além disso, a dissolução do açúcar permite que a densidade da solução seja aproximada daquela das partículas e pode contribuir para suprimir uma velocidade de sedimentação das partículas.

[0079] A densidade da suspensão é desejavelmente próxima daquela das partículas de edaravone, e está em uma faixa igual ou superior à

densidade da água, e está preferivelmente em uma faixa de 1 g/ml a 1,5 g/ml, e o mais preferível em uma faixa de 1,05 g/ml a 1,2 g/ml.

[0080] Exemplos de adoçantes incluem açúcares, adoçantes artificiais e adoçantes sem açúcar. Exemplos específicos de açúcares incluem manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, eritritol, sacarose, trealose, lactose, maltose, glicose, glicerina, e semelhantes. Exemplos específicos de adoçantes artificiais incluem sucralose, aspartame, acessulfame de potássio, sacarina, e semelhantes. Exemplos específicos de adoçantes sem açúcar incluem taumatina, extrato de estévia, e semelhantes. Entre estes, sorbitol, xilitol ou sacarose é preferível, sorbitol ou sacarose é mais preferível e sorbitol é o mais preferível.

[0081] Esses adoçantes podem ser utilizados de forma independente, ou dois ou mais desses adoçantes podem ser utilizados em combinação.

[0082] Uma quantidade de mistura de um adoçante pode ser ajustada conforme apropriado em consideração à preferência de um recipiente e supressão da sedimentação das partículas. No entanto, uma quantidade de mistura de sorbitol é de 5% (p/v) a 70% (p/v), de preferência de 10% (p/v) a 60% (p/v) e o mais preferível de 20% (p/v) a 50% (p/v).

[0083] A edaravone como ingrediente farmacêutico na suspensão da presente invenção possui a propriedade de ser suscetível à oxidação por oxigênio dissolvido em um líquido e, portanto, é preferível misturar um estabilizante conhecido. Exemplos de um tal estabilizante incluem antioxidantes tais como sulfitos, bissulfitos e pirossulfitos, cisteínas, metioninas, polietileno glicol, polioxietileno polioxipropileno glicol, EDTA, e semelhantes. Particularmente preferíveis são os estabilizantes descritos na Publicação de Patente Japonesa No. H7-121861. Isto é, os estabilizantes são um ou mais antioxidantes selecionados de sulfitos,

bissulfitos e pirosulfitos, e estabilizantes selecionados de cisteínas.

[0084] Exemplos de sulfitos incluem sulfito de sódio (Na_2SO_3), sulfito de potássio (K_2SO_3) e sulfito de cálcio ($CaSO_3$). Exemplos de bissulfitos incluem bissulfito de sódio ($NaHSO_3$), bissulfito de potássio ($KHSO_3$) e bissulfito de amônio (NH_4HSO_3). Exemplos de pirossulfitos incluem pirossulfito de sódio ($Na_2S_2O_5$) e pirossulfito de potássio ($K_2S_2O_5$). Além disso, exemplos de cisteínas incluem L-cisteína, DL-cisteína, N-acetilcisteína, seus cloridratos, e semelhantes. O mais preferível, como um antioxidante, bissulfito de sódio pode ser utilizado, e como uma cisteína, cloridrato de L-cisteína pode ser utilizado.

[0085] Uma quantidade aditiva do antioxidante é de preferência 0,001% (p/v) a 0,5% (p/v), e particularmente preferível de 0,01% (p/v) a 0,2% (p/v), e uma quantidade aditiva da cisteína é preferivelmente de 0,005% (p/v) a 0,5% (p/v), e particularmente preferível de 0,01% (p/v) a 0,2% (p/v).

[0086] Além disso, uma vez que é conhecido que a oxidação da edaravone é acelerada em um pH de 2,5 ou mais baixo e em um pH de 6,0 ou mais elevado, um regulador de pH é de preferência misturado na suspensão da presente invenção. O regulador de pH pode ser utilizado em uma quantidade tal que o pH da suspensão seja ajustado para uma faixa de 2,5 a 6,0 e, de preferência, para uma faixa de 3,0 a 4,5. Tanto uma base quanto um ácido podem ser utilizados para ajustar o pH para um valor desejado. Quando é necessário reduzir o pH, um regulador de pH acídico (por exemplo, um ácido clorídrico, um ácido fosfórico, um ácido acético, um ácido cítrico, um ácido tartárico, ou semelhantes, de preferência um ácido fosfórico) pode ser utilizado. Quando é necessário aumentar o pH, um regulador básico de pH (por exemplo, um hidróxido de sódio, um hidróxido de potássio, um carbonato de cálcio, um óxido de magnésio, um hidróxido de magnésio, ou semelhantes, de preferência um hidróxido de sódio) pode ser utilizado.

[0087] Na suspensão da presente invenção, quando necessário, aditivos de produto medicamentoso farmaceuticamente aceitáveis tais como fragrâncias, conservantes e agentes antiespumantes podem ser ainda misturados.

[0088] Fragrâncias de vários sabores tais como sabores cítricos (tais como laranja, limão e toranja), pêssego, uva, baunilha, soda e sabores de frutas vermelhas (tais como morango, cranberry e mirtilo) podem ser utilizadas. Uma quantidade de mistura preferida de uma fragrância é, por exemplo, de 0,05% (p/v) a 0,2% (p/v).

[0089] Exemplos de agentes antiespumantes incluem emulsões de simeticona, ésteres de ácidos graxos, polissorbatos, etanol, e semelhantes. Uma quantidade de mistura de um agente antiespumante é, por exemplo, de 0,01% (p/v) a 0,05% (p/v).

[0090] Exemplos de conservantes incluem metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, ácido benzóico, ácido sórbico, benzoato de sódio, álcool benzílico, feniletanol, e semelhantes. A quantidade de um conservante na mistura é, por exemplo, de 0,01% (p/v) a 0,5% (p/v). No entanto, na suspensão da presente invenção, surpreendentemente, o crescimento de bactérias não foi observado mesmo sem um conservante e, portanto, um conservante não é necessário.

[0091] Um meio líquido (meio de dispersão) utilizado para a suspensão para administração oral da presente invenção é de preferência água e pode conter um solvente orgânico farmaceuticamente aceitável. Exemplos de um tal solvente orgânico incluem propileno glicol (1,2-propanodiol), polietileno glicol 300, polietileno glicol 400, etanol, e semelhantes.

[0092] As modalidades de combinações de composições preferidas na suspensão da presente invenção são ilustradas abaixo, mas não estão limitadas a elas.

[0093] Partículas de edaravone, álcool polivinílico (dispersante), goma xantana (agente espessante), sorbitol (adoçante), bissulfito de sódio (estabilizante), cloridrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador de pH), hidróxido de sódio (regulador de pH), emulsão de simeticona (agente antiespumante) e água.

[0094] Partículas de edaravone, álcool polivinílico (dispersante), tragacanto em pó (agente espessante), sorbitol (adoçante), bissulfito de sódio (estabilizante), cloridrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador de pH), hidróxido de sódio (regulador de pH), emulsão de simeticona (agente antiespumante) e água.

[0095] Partículas de edaravone, éster de ácido graxo de sacarose (dispersante), goma xantana (agente espessante), sacarose (adoçante), bissulfito de sódio (estabilizante), cloridrato de L-cisteína (estabilizante), ácido acético (regulador de pH), hidróxido de sódio (regulador de pH), emulsão de simeticona (agente antiespumante) e água.

[0096] Partículas de edaravone, álcool polivinílico (dispersante), goma xantana (agente espessante), sorbitol (adoçante), bissulfito de sódio (estabilizante), ácido fosfórico (regulador de pH), hidróxido de sódio (regulador de pH), emulsão de simeticona (agente antiespumante) e água.

[0097] Partículas de edaravone, álcool polivinílico (dispersante), goma xantana (agente espessante), sorbitol (adoçante), bissulfito de sódio (estabilizante), cloridrato de L-cisteína (estabilizante), ácido fosfórico (regulador de pH), hidróxido de sódio (regulador de pH), emulsão de simeticona (antiespumante), fragrância e água.

[0098] Na suspensão da presente invenção, as partículas de edaravone mantêm um estado bem disperso durante um longo período de tempo. Portanto, mesmo quando uma certa quantidade é dispensada de toda a solução, a uniformidade do conteúdo do medicamento pode

sempre ser garantida. Além disso, a suspensão da presente invenção tem características tais como as que seguem: mesmo quando as partículas de edaravone se sedimentam após um longo período de armazenamento, as partículas de edaravone podem ser redispersas rapidamente por agitação; a estabilidade química da edaravone não é prejudicada durante um período de armazenamento tão longo; e não há crescimento de bactérias, mesmo sem um conservante.

[0099] Além disso, em um produto medicamentoso da presente invenção, através de mistura adicional de um agente espessante, um efeito também é alcançado em que o produto medicamentoso é transmitido com uma viscosidade moderada e, portanto, pode ser facilmente tomado até mesmo por um paciente com disfagia e um risco de aspiração é reduzido e, quando o produto medicamentoso é administrado a seres humanos, a variação na concentração do fármaco no sangue entre os pacientes é reduzida e um efeito estável do medicamento pode ser esperado.

[00100] A suspensão da presente invenção apresenta excelente biodisponibilidade. Portanto, uma transição de concentração de fármaco no sangue equivalente àquela em um caso em que uma injeção de edaravone atualmente utilizada como um agente terapêutico para a ALS em um ambiente clínico, por exemplo, “Radicut” '(marca registrada) de uma marca japonesa, foi administrada (60 mg, visto que a edaravone foi injetada por via intravenosa durante 1 hora), pode ser alcançada com uma dose muito baixa de edaravone como uma dose oral, especificamente, 90 a 120 mg, mais especificamente de 100 a 110 mg, e o mais específico 105 mg.

[00101] Especificamente, no que diz respeito à suspensão da presente invenção, quando um estudo cruzado é executado em um ser humano utilizando uma injeção de edaravone como um controle, um limite inferior de um intervalo de confiança de 90% de uma relação de

um valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle e um limite inferior de um intervalo de confiança de 90% de uma relação de um valor médio geométrico de $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle, ambos excedem a 0,8. No acima, uma dose oral da suspensão da presente invenção como edaravone é de 90 a 120 mg, de preferência de 100 a 110 mg, e o mais preferível 105 mg, e uma injeção de edaravone como o produto medicamentoso de controle contendo 60 mg de edaravone é injetada por via intravenosa durante 1 hora. Além disso, no estudo acima, da suspensão da presente invenção, o limite inferior do intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle excede 0,8 e o intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle pode estar em uma faixa de 0,8 a 1,25.

[00102] Além disso, no estudo acima, da suspensão da presente invenção, o intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle está em uma faixa de 0,8 a 2,0, e o intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle pode estar em uma faixa de 0,8 a 1,25.

[00103] Além disso, no acima, da suspensão da presente invenção, o intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle está em uma faixa de 0,8 a 1,5, e o intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle pode estar em uma faixa de 0,8 a 1,25.

[00104] Além disso, no acima, da suspensão da presente invenção, tanto a relação do valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle quanto a relação do valor médio geométrico

$AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle podem estar em uma faixa de 0,8 a 1,25.

[00105] Quando a suspensão da presente invenção (por exemplo, 90 a 120 mg, mais especificamente 100 a 110 mg, e ainda mais especificamente 105 mg como edaravone) é administrada por via oral a seres humanos, uma Cmax média está na faixa de 500 a 2500 ng/ml, e uma AUC0-mean média está no intervalo de 1000 - 2500 h * ng/ml. Acima, mais especificamente, uma Cmax média está na faixa de 1000 - 2000 ng/ml, e uma $AUC_{0-\alpha}$ média está na faixa de 1500 a 2000 h*ng/ml. A Cmax média e a $AUC_{0-\alpha}$ média podem cada uma ser um valor médio aritmético ou um valor médio geométrico.

[00106] Exemplos de uma suspensão equivalente à injeção de edaravone acima incluem, mas não são limitados a estes, uma suspensão tendo a seguinte composição.

[00107] Partículas de edaravone: 2,1% (p/v)

[00108] Álcool polivinílico (dispersante): 0,1% (p/v)

[00109] Goma xantana (agente espessante): 0,3% (p/v)

[00110] Sorbitol (adoçante): 40% (p/v)

[00111] Bissulfito de sódio (estabilizante): 0,1% (p/v)

[00112] Cloridrato de L-cisteína (estabilizante): 0,05% (p/v)

[00113] Hidróxido de sódio (regulador de pH): uma quantidade apropriada

[00114] Ácido fosfórico (regulador de pH): uma quantidade apropriada

[00115] Emulsão de simeticona (agente antiespumante): 0,05% (p/v)

[00116] Meio de dispersão: água

[00117] Através da administração oral de 5 ml da suspensão (105 mg como edaravone), a transição de concentração em um plasma equivalente àquela em um caso onde uma injeção de edaravone (60 mg como edaravone) é injetada por via intravenosa durante 60 minutos é obtida.

[00118] A suspensão para administração oral da presente invenção pode ser preparada através da mistura das partículas de edaravone acima descritas, dispersantes e outros ingredientes (agente espessante, adoçante, e semelhantes) quando necessário e água.

[00119] As partículas de edaravone a serem utilizadas de preferência possuem um tamanho de partícula D50 (tamanho de partícula cumulativo de 50% baseado em volume) de 2 μm a 50 μm e um tamanho de partícula D90 (tamanho de partícula cumulativo de 90% baseado em volume) de 100 μm a 250 μm. A fim de preparar partículas de edaravone tendo os tamanhos de partícula descritos acima, por exemplo, quando as partículas de edaravone são formadas apenas de edaravone, um pó bruto de edaravone obtido utilizando um método descrito na Publicação de Patente Japonesa No. H5-31523 ou semelhante pode ser ajustado em partículas de edaravone tendo os tamanhos de partícula desejados utilizando um pulverizador conhecido tal como um moinho por jateamento de partículas, um moinho de martelos, um moinho de pinos ou um moinho de bolas. Os tamanhos de partícula das partículas de edaravone podem ser medidos utilizando um método seco que utiliza um dispositivo de distribuição granulométrica por difração a laser (Sympatec / HELOS & CUVETTE).

[00120] Ao alterar os tamanhos das partículas de edaravone a serem utilizadas, é possível alterar a taxa de dissolução da edaravone de um produto medicamentoso obtido. Especificamente, quanto menor for o tamanho das partículas, tanto mais rápida será a dissolução. Por exemplo, quando as partículas de edaravone são um produto pulverizado do pó bruto de edaravone obtido utilizando o método acima, um tamanho de partícula D50 está na faixa de 10 μm a 50 μm, um tamanho de partícula D90 está na faixa de 50 μm a 200 μm, e de preferência o tamanho de partícula D50 está em uma faixa de 20 μm a 40 μm e o tamanho de partícula D90 em uma faixa de 70 μm a 150 μm

ou menos. Desse modo, quando um teste de dissolução (soluções de teste: Primeira Solução, Segunda Solução, 0,05 mol/L de ácido acético e solução tampão de acetato de sódio (pH 4,0) e semelhantes; velocidade de rotação da pá: 50 rpm a 75 rpm) é realizado de acordo com à Japanese Pharmacopoeia, um produto medicamentoso tendo uma taxa de dissolução da edaravone de 80% ou mais 30 minutos após o início do teste é obtido e, portanto, um efeito rápido do fármaco pode ser esperado.

[00121] Para a suspensão da presente invenção, após os componentes serem misturados, uma suspensão homogênea pode ser preparada utilizando um método de mistura conhecido tal como agitação, vibração e irradiação ultrassônica.

[00122] Um exemplo de método de preparação adequado é um método no qual as partículas de edaravone são uniformemente dispersas (colocadas em suspensão) em água na qual um dispersante é dissolvido (uma solução dispersante). Este caso inclui colocar as partículas de edaravone na solução dispersante e adicionar a solução dispersante às partículas de edaravone.

[00123] Outros componentes tais como um agente espessante e um adoçante podem ser adicionados à solução dispersante com antecedência antes de dispersar as partículas de edaravone, ou podem ser adicionados ao mesmo tempo que quando as partículas de eradavone são dispersas, ou podem ser adicionados após as partículas de edaravone serem dispersas. Além disso, o tempo de adição desses componentes pode ser diferente para cada um dos componentes.

[00124] A suspensão para administração oral da presente invenção é fornecida em um estado em que as partículas de edaravone são colocadas em suspensão, o que é preferível uma vez que existem poucas operações no momento da administração. No entanto, um kit para preparação no momento do uso também pode ser fornecido no

qual as partículas de edaravone e a água são separadas. Um exemplo de uma tal forma é um kit para a preparação de uma suspensão de edaravone que inclui: (A) uma composição sólida contendo as partículas de edaravone; e (B) uma solução dispersante. Pode-se esperar que o kit para preparação no momento do uso tenha uma estabilidade de armazenamento durante um longo período de tempo em comparação com uma suspensão preparada.

[00125] (A) A composição sólida contendo partículas de edaravone pode conter apenas partículas de edaravone, ou pode ser uma mistura contendo também outros componentes. Assim como as partículas de edaravone, aquelas utilizadas para a preparação da suspensão podem ser utilizadas. Além disso, a composição sólida contendo partículas de edaravone é granulada utilizando um método conhecido e pode ser finamente granulada ou granulada, ou comprimida e transformada em comprimidos.

[00126] Também em (B) a solução dispersante, não apenas o dispersante a ser utilizado na presente invenção, mas outros componentes tais como um agente espessante e um adoçante podem ser adicionados. Um profissional de saúde pode misturar (A) e (B) e agitar a mistura para obter a suspensão da presente invenção.

[00127] Além disso, a suspensão para administração oral da presente invenção pode ser fornecida na forma de uma composição sólida que permite que a suspensão da presente invenção seja preparada no momento do uso apenas através da adição de água, isto é, em uma forma de uma composição sólida que contém as partículas de edaravone e o dispersante. Obviamente, esta composição sólida pode conter outros ingredientes utilizados na suspensão da presente invenção tais como um agente espessante e um adoçante. Além disso, esta composição sólida é granulada utilizando um método conhecido e pode ser finamente granulada, ou granulada, ou comprimida e

transformada em comprimidos.

[00128] Nesta modalidade, um profissional de saúde pode misturar a composição sólida contendo as partículas de edaravone e o dispersante com água e agitar a mistura para obter a suspensão da presente invenção.

[00129] A suspensão da presente invenção é administrada utilizando um método de administração intermitente, que é descrito na WO 2005/75434 e é atualmente utilizado para tratamento de ALS utilizando uma injeção de edaravone em um ambiente clínico, isto é, um método de administração em que um período de administração e um período de descanso do fármaco são considerados como uma unidade, e isso é repetido duas vezes ou mais. Quando um período de administração e um período de descanso do fármaco são repetidos duas ou mais vezes, o final desse período é sempre um período de descanso do fármaco. No entanto, não é necessário fornecer o período de descanso do fármaco por último. Isto é, por exemplo, quando um período de administração e um período de descanso do fármaco são repetidos duas vezes, este é o caso de “um período de administração, um período de descanso do fármaco, um período de administração e um período de descanso do fármaco; no entanto, sem fornecer o período de descanso do fármaco por último, um caso de “um período de administração, um período de descaso do fármaco e um período de administração” também é possível.

[00130] Um período de descanso do fármaco é um período em que a administração do fármaco não é executada continuamente durante 7 dias ou mais, de preferência 14 dias.

[00131] Um período de administração pode ser de 14 dias, ou 10 dias de 14 dias. 10 dias de 14 dias significam quaisquer 10 dias de 14 dias consecutivos. Os 10 dias em que a administração do fármaco é executada podem ser 10 dias consecutivos ou 10 dias não consecutivos

separados por um ou mais períodos em cada um dos quais a administração do fármaco não é executada durante 1 a 4 dias. Como um período de administração, um período preferido pode ser selecionado enquanto se observa uma condição de um paciente.

[00132] Mais especificamente, um exemplo é um método em que um período inicial de descanso do fármaco de 14 dias é fornecido após um período de administração inicial de 14 dias e, em seguida, um período de administração de 10 dias de 14 dias e um período de descanso do fármaco de 14 dias são repetidos. O número de repetições do período de administração de 10 dias em 14 dias e do período de descanso do fármaco de 14 dias não é particularmente limitado, contanto que o número de repetições seja 1 ou mais.

[00133] Uma dose diária em um período de administração intermitente pode ser selecionada conforme apropriado de acordo com uma idade e uma condição (por exemplo, gravidade da doença) de um paciente. Em geral, para um adulto, uma dose de edaravone é de 60 mg a 400 mg, de preferência de 60 mg a 300 mg, mais preferivelmente de 90 mg a 210 mg, especialmente preferível 90 mg, 100 mg, 105 mg, 180 mg, 200 mg ou 210 mg, ainda mais preferivelmente 105 mg ou 210 mg, e o mais preferível 105 mg.

[00134] Ou, a suspensão da presente invenção pode ser administrada a um paciente diariamente ou quase diariamente durante um período de administração. Uma dose diária pode ser selecionada conforme apropriado de acordo com uma idade e uma condição (por exemplo, gravidade da doença) de um paciente. Em geral, para um adulto, uma dose de edaravone é de 60 mg a 400 mg, de preferência de 60 mg a 300 mg, mais preferivelmente de 90 mg a 210 mg, especialmente preferível 90 mg, 100 mg, 105 mg, 180 mg, 200 mg ou 210 mg, ainda mais preferivelmente 105 mg ou 210 mg, e o mais preferível 105 mg. Tanto na administração diária quanto na

administração intermitente, o número de administrações por dia não é limitado, e um número preferido de administrações por dia pode ser selecionado enquanto se observa uma condição do paciente. No entanto, em consideração à carga do paciente e semelhantes, o número de administrações por dia é de preferência 3, 2 ou 1 e é mais preferivelmente 1.

[00135] Além disso, no caso da suspensão da presente invenção, a edaravone pode estar contida em um alto teor. Portanto, uma dose de um produto medicamentoso contendo edaravone da dose acima pode ser reduzida, e isso é vantajoso para pacientes com disfagia. Por exemplo, no caso da suspensão da presente invenção, um agente terapêutico para ALS pode ser preparado para o qual uma dose de um fármaco por uma administração oral é de 1 a 20 ml e a dose contém de 50 a 210 mg de edaravone.

[00136] Além disso, além de ALS, a suspensão da presente invenção também pode ser utilizada para doenças que foram relatadas de envolver estresse oxidativo, por exemplo, doenças neurodegenerativas com disfunção motora, tais como doença de Parkinson e degeneração espinocerebelar; doenças musculares tais como distrofia muscular; doenças neurodegenerativas intracranianas com deficiência cognitiva tais como doença de Alzheimer; distúrbios vasculares tais como enfarte cerebral; doenças inflamatórias sistêmicas tais como esclerose múltipla e esclerodermia sistêmica; e doenças inflamatórias locais tais como estomatite.

Exemplos

[00137] A seguir, a presente invenção é descrita com detalhes utilizando exemplos e exemplos de teste. No entanto, a presente invenção não se limita a estes.

Exemplo 1

[00138] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical

Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água para preparar um solução aquosa de álcool polivinílico 0,1% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de álcool polivinílico para obter uma suspensão de edaravone para administração oral.

Exemplo 2

[00139] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de álcool polivinílico resultante, 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de álcool polivinílico 0,1% (p/v) / goma xantana 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml de o solução aquosa de álcool polivinílico / goma xantana para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 3

[00140] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de álcool polivinílico resultante, 1000 mg de tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de álcool polivinílico 0,1% (p/v) / tragacanto em pó 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de álcool polivinílico / tragacanto em pó para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 4

[00141] 200 mg de metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) foram dissolvidos em 200 ml de água para preparar uma solução aquosa de metilcelulose 0,1% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10

ml da solução aquosa de metilcelulose para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 5

[00142] 200 mg de metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de metilcelulose resultante, 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de metilcelulose 0,1% (p/v) / goma xantana 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de metilcelulose / goma xantana para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 6

[00143] 200 mg de metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de metilcelulose resultante, 1000 mg de tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de metilcelulose 0,1% (p/v) / tragacanto em pó 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de metilcelulose / tragacanto em pó para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 7

[00144] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de álcool polivinílico resultante, 1600 mg de carmelose sódica (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de álcool polivinílico 0,1% (p/v) / carmelose sódica 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de álcool polivinílico / carmelose sódica para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 8

[00145] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemistry Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de álcool polivinílico resultante, 160 g de Dextrin (Nippon Starch Chemical Co.,Ltd., Akadama 3) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de álcool polivinílico 0,1% (p/v) / dextrina 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de álcool polivinílico / dextrina para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 9

[00146] 200 mg de metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de metilcelulose resultante, 1600 mg de carmelose sódica (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de metilcelulose 0,1% (p/v) / carmelose sódica 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de metilcelulose / carmelose sódica para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 10

[00147] 200 mg de metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-25) foram dissolvidos em 200 ml de água, e, na solução aquosa de metilcelulose resultante, 160 g de Dextrin (Nippon Starch Chemical Co., Ltd., Akadama 3) foram ainda dissolvidos para preparar uma solução aquosa de metilcelulose 0,1% (p/v) / dextrina 0,5% (p/v). 100 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm; D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução aquosa de metilcelulose / dextrina para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 11

[00148] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 12

[00149] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 80 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 13

[00150] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 14

[00151] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 200 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 15

[00152] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 40 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG), e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 16

[00153] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 17

[00154] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 200 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e uma suspensão de edaravone para administração oral foi obtida.

Exemplo 18

[00155] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bissulfito de sódio, 20 mg de hidrato de cloridrato de L-cisteína, 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone

(edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e na suspensão resultante, hidróxido de sódio e ácido fosfórico foram adicionados em quantidades apropriadas para ajustar seu pH para 4,20, e uma suspensão de edaravone foi obtida.

Exemplo 19

[00156] 40 mg de ácido benzóico, 2 mg de propilparabeno e 2 mg de butilparabeno foram dissolvidos em 40 mg de etanol para preparar uma solução de conservante. 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bissulfito de sódio, 20 mg de hidrato de cloridrato de L-cisteína, 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 4 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 800 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e depois disso, a solução de conservante foi adicionada. Na suspensão resultante, hidróxido de sódio e ácido fosfórico foram adicionados em quantidades apropriadas para ajustar seu pH para 4,20, e uma suspensão de edaravone foi obtida.

Exemplo 20

[00157] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) foram dissolvidos em 200 ml de água purificada para preparar uma solução de álcool polivinílico 0,1% (p/v). 120 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução de álcool polivinílico para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 21

[00158] 300 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dispersos em 10 ml da solução de álcool polivinílico 0,1% (p/v) obtida no Exemplo 20 para obter uma suspensão

de edaravone.

Exemplo 22

[00159] 200 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P) e 1000 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) foram dissolvidos em 200 ml de água purificada para preparar uma solução de álcool polivinílico 0,1% (p/v) / goma xantana 0,5% (p/v). 300 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 µm, D90: 143 µm) foram dispersos em 10 ml da solução de álcool polivinílico / goma xantana para obter uma suspensão de edaravone.

Exemplo 23

[00160] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 19 µm, D90: 73 µm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 µm, D90: 143 µm) no Exemplo 19.

Exemplo 24

[00161] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 32 µm, D90: 110 µm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 µm, D90: 143 µm) no Exemplo 19.

Exemplo 25

[00162] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 44 µm, D90: 204 µm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 µm, D90: 143 µm) no Exemplo 19.

Exemplo 26

[00163] 40 mg de álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P), 40 mg de bissulfito de sódio, 20 mg de hidrato de cloridrato de L-cisteína, 20 mg de emulsão de simeticona (Basildon, PD30S), 16 g de D-sorbitol, 120 mg de goma xantana

(Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) e 840 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram dissolvidos ou dispersos em água de tal modo que um volume da mistura tornou-se 40 ml, e na suspensão resultante, hidróxido de sódio e ácido fosfórico foram adicionados em quantidades apropriadas para ajustar seu pH para 4,20, e uma suspensão de edaravone foi obtida.

Exemplo 27

[00164] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 17 μm, D90: 64 μm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) no Exemplo 26.

Exemplo 28

[00165] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 21 μm, D90: 79 μm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) no Exemplo 26.

Exemplo 29

[00166] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 31 μm, D90: 124 μm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) no Exemplo 26.

Exemplo 30

[00167] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 46 μm, D90: 185 μm) no lugar das partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) no Exemplo 26.

Exemplo 31

[00168] Uma suspensão de edaravone foi obtida através do uso de 200 mg de tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.) no lugar de 120 mg de goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG) no Exemplo 26.

Exemplo de Teste 1 (Seleção de dispersante)

[00169] Soluções aquosas 0,1% (p/v) de aditivos de produto medicamentoso descritos na seguinte tabela que são geralmente conhecidos como substâncias tendo uma função capaz de dispersar partículas sólidas em um líquido foram preparadas em uma temperatura ambiente.

[00170] 50 ml de cada uma das soluções aquosas dos aditivos foram adicionados a 3600 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) e a mistura foi agitada utilizando um agitador. Os resultados são mostrados na tabela a seguir.

Tabela 1

Nome do Aditivo	Resultados da observação de aparência sobre a dispersibilidade	
	Nenhuma agregação secundária	Nenhuma flutuação sobre a superfície do líquido
Goma Arábica em Pó (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	Δ	X
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	Δ	X
Álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	O	O
Alginato de Sódio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	X	X
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	X	X
Éster de Ácido Gaxo de Sacarose (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	O	O
Tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	Δ	X
Metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.,	O	O

Nome do Aditivo	Resultados da observação de aparência sobre a dispersibilidade	
	Nenhuma agregação secundária	Nenhuma flutuação sobre a superfície do líquido
SM-25)		
Hypromellose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	O	O
Carmelose sódica (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	X	X
	O: Não existe nenhuma agregação secundária Δ: Existe um pouco de agregação secundária X: Existe agregação secundária	O: Não existe nenhuma flutuação Δ: Existe um pouco de flutuação X: Existe flutuação

[00171] A partir dos resultados da tabela acima, observou-se que apenas o álcool polivinílico, a metilcelulose, o éster de ácido graxo de sacarose e a hipromelose podem dispersar adequadamente as partículas de edaravone em água.

Exemplo de Teste 2 (teste de intensidade de transmissão de dispersão de luz)

[00172] Soluções aquosas a 0,1% (p/v) de aditivos de produto medicamentoso descritos na seguinte tabela que são geralmente conhecidas como uma substância tendo uma função capaz de dispersar partículas sólidas em um líquido, foram preparadas em temperatura ambiente.

[00173] 40 ml de cada uma das soluções aquosas dos aditivos foram adicionados a 840 mg de partículas de edaravone (edaravone em pó, D50: 37 μm, D90: 143 μm) e a mistura foi agitada utilizando um agitador durante 30 minutos ou mais, e um estado disperso das partículas de

edaravone foi confirmado.

[00174] Além disso, 20 ml do líquido de dispersão obtido acima foram carregados em um frasco de amostra (diâmetro interno: 25 mm × diâmetro externo: 27,5 mm × altura: 72 mm) e medição de uma intensidade de transmissão de dispersão de luz ΔT% em uma altura de 39 a 40 mm do frasco de amostra foi iniciada utilizando uma TURBISCAN Tower (fabricada pela Formulaction) (com uma temperatura definida para 25 °C), e um valor obtido após 10 minutos depois do início da medição foi definido como a intensidade de transmissão de dispersão de luz ΔT% para cada aditivo. As intensidades de transmissão de dispersão de luz ΔT% dos aditivos e o estado de dispersão das partículas de edaravone nas soluções de aditivo são mostrados na seguinte tabela.

[Tabela 2] Nome do Aditivo	Intensidade de Transmissão de Dispersão de Luz ΔT%	Estado de Dispersão de Edaravone
Álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	32,100	○
Metilcelulose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., SM-15)	3,038	○
Éster de Ácido Gaxo de Sacarose (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F))	8,767	○
Hipromelose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E)	17,542	○
Goma Arábica em Pó (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	0,070	×
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	0,012	×
Tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	0,000	×

[Tabela 2] Nome do Aditivo	Intensidade de Transmissão de Dispersão de Luz ΔT%	Estado de Dispersão de Edaravone
Alginato de Sódio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	0,012	×
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	0,007	×
Carmelose sódica (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	0,001	×
Álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	15,543	○
MACROGOL 6000	0,000	×
D-sorbitol	0,000	×
Polissorbato 80	6,151	○

[00175] A partir dos resultados da tabela acima, pode-se ver que um dispersante que pode dispersar adequadamente as partículas de edaravone possui uma intensidade de transmissão de dispersão de luz ΔT% de 1% ou mais.

Exemplo de Teste 3 (Teste do Ângulo de Contato)

[00176] 120 mg de uma substância medicamentosa de edaravone (D50: 37 μm, D90: 143 μm) foram moldados por compressão utilizando uma máquina de compressão de comprimidos de uma única punção (Compaction Analyzer) (punção: punção plana tendo um diâmetro de 8 mm; pressão de produção de comprimidos: 800 kgf), e um comprimido de edaravone para medição do ângulo de contato foi obtido.

[00177] Soluções aquosas saturadas de edaravone nas quais os aditivos de produto medicamentoso descritos na tabela a seguir, que são geralmente conhecidos como uma substância tendo uma função capaz de dispersar partículas sólidas em um líquido, foram aqui dissolvidos 0,1% (p/v), preparados em uma temperatura ambiente, e os ângulos de contato em relação ao comprimido de edaravone preparado

acima foram medidos utilizando um dispositivo de medição do ângulo de contato (Kyowa Interface Science, Inc., CAX-150). Os resultados são mostrados na seguinte tabela.

[00178] Seringa utilizada: vidro, 1 ml

[00179] Agulha: calibre 23

[00180] Volume de líquido: 1 µl

[00181] Tempo de medição: após 3,1 segundos

Tabela 3

Nome do Aditivo	Ângulo de Contato
Álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-03P)	69,8
Éster de Ácido Gaxo de Sacarose (Mitsubishi-Chemical Foods Corporation, S-1170F)	74,3
Hipromelose (Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., TC-5E))	78,8
Goma Arábica em Pó (Kozakai Pharmaceutical Co., Ltd.)	89,5
Bentonita (HOJUN Co., Ltd., Wenger FW)	86,9
Tragacanto em pó (Suzu Funmatsu Yakuhin K.K.)	83,9
Alginato de Sódio (KIMICA Corporation, ULV-L3)	86,4
Goma xantana (Sansho Co., Ltd., KELTROL-CG)	84,0
Carmelose sódica (Daicel FineChem Ltd., CMC Daicel 1150)	87,3
Álcool polivinílico (Nippon Synthetic Chemical Industry Co., Ltd., EG-05P)	79,8
D-sorbitol	83,3
Polissorbato 80	53,1

[00182] A partir dos resultados acima e dos resultados do Exemplo de Teste 1 ou 2, pode ser visto que uma substância que apresenta um ângulo de contato de 80 graus ou menos para solução aquosa saturada

de edaravone contendo aditivo 0,1% (p/v) em relação ao comprimido de edaravone pode dispersar adequadamente a edaravone na água.

Exemplo de Teste 4 (Estabilidade)

[00183] 5 ml de cada uma das suspensões de edaravone preparadas nos Exemplos 1 a 10 foram colocados em um frasco de vidro e foram selados e armazenados a 60 ºC durante 4 semanas. Após 4 semanas, uma quantidade de substâncias relacionadas com a edaravone em cada suspensão foi medida de acordo com as Substâncias Relacionadas (i) no Teste de Pureza descrito em Edaravone Injection in Japanese Pharmacopeia. Os resultados são mostrados na tabela que se segue.

Tabela 4

Exemplo	Quantidade de Substância Relacionada (%)
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

[00184] A partir dos resultados acima, pode ser visto que, embora uma quantidade de substâncias relacionadas com a edaravone gerada em qualquer um dos Exemplos 1 a 10 seja pequena, as quantidades das substâncias relacionadas com a edaravone geradas nas suspensões dos Exemplos 1 a 6 em que a goma xantana ou o tragacanto em pó foram utilizados como agentes espessantes são particularmente pequenas.

Exemplo de Teste 5 (Teste de Uniformidade de Conteúdo)

[00185] De cada uma das suspensões de edaravone (40 ml cada) obtidas nos Exemplos 11 a 14, 5 ml da suspensão foram experimentados de cada vez utilizando uma seringa, e a amostragem foi executada 7 vezes no total. O teor de edaravone em 5 ml da suspensão experimentada foi medido. Os resultados são apresentados abaixo (os valores na tabela são valores relativos (%) em relação a 100 mg de edaravone contida em 5 ml da suspensão original).

Tabela 5

Número de vezes de amostragem	Exemplo 11	Exemplo 12	Exemplo 13	Exemplo 14
Primeira vez	114,2	98,4	101,1	98,2
Segunda vez	97,3	97,7	99,7	101,4
Terceira vez	100,2	98,8	100,6	99,6
Quarta vez	89,1	101,0	100,4	100,1
Quinta vez	94,1	99,0	101,6	103,0
Sexta vez	92,8	99,4	99,2	101,1
Sétima vez	92,5	100,9	101,5	100,3
Média	97,2	99,3	100,6	100,7

[00186] A uniformidade de conteúdo é assegurada em todas as suspensões e, em particular, uma uniformidade de conteúdo mais preferível é apresentada nas suspensões dos Exemplos 12 a 14, em que cada uma contém um agente espessante.

Exemplo de Teste 6 (Teste de Redispersibilidade)

[00187] Cada uma das suspensões obtidas nos Exemplos 15 a 17 foi colocada num separador centrífugo e uma gravidade de 4000 g foi aplicada ao mesmo durante 6,6 horas, e as partículas de edaravone foram forçadas a sedimentar. Após a conclusão da centrifugação, cada uma das suspensões foi agitada levemente na mão. As partículas de

edaravone em cada uma das suspensões dos Exemplos 15 e 16 foram redispersas em 10 segundos, e as partículas de edaravone no produto medicamentoso do Exemplo 17 foram redispersas em 40 segundos. A condição de gravidade acima é equivalente a 3 anos de armazenamento.

Exemplo de Teste 7 (Teste de Eficácia de Conservação)

[00188] Os testes de eficácia de conservação foram executados de acordo com a Japonesa Pharmacopeia utilizando as suspensões obtidas nos Exemplos 18 a 19. Embora um conservante não tenha sido misturado, a suspensão do Exemplo 18 apresentou um efeito conservante equivalente ao da suspensão do Exemplo 19 em que um conservante foi misturado.

Tabela 6

Cepa Bacteriana	Contagem de Bactérias (CFU/ml)				
	Inicial	Exemplo 18		Exemplo 19	
		14 dias depois	28 dias depois	14 dias depois	28 dias depois
Pseudomonas aeruginosa ATCC9027	$0,35 \times 10^6$	0	0	0	0
Escherichia coli ATCC8739	$0,33 \times 10^6$	0	0	0	0
Staphylococus aeruginosa ATCC6538	$1,38 \times 10^6$	0	0	0	0
Candida albicans ATCC10231	$0,42 \times 10^6$	0	0	0	0
Aspergillus brasiliensis ATC 16404	$0,64 \times 10^6$	0	0	0	0

Exemplo de Teste 8

[00189] As suspensões de edaravone (10 ml) obtidas nos Exemplos 20 a 22 foram cada uma administrada por via oral a 6 homens adultos saudáveis em jejum. Amostras de sangue foram coletadas antes e 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 36 e 48 horas após a administração, e a

concentração de edaravone inalterada no plasma foi medida. Os perfis de PK obtidos são mostrados na tabela que se segue.

Tabela 7

Produto medicamentoso administrado	Dose de edaravone (mg)	t_{max} (h) (SD)	C_{max} (ng/ml) (SD)	AUC_{0-24h} (h*ng/ml) (SD)	$t_{1/2}$ (h) (SD)
Exemplo 20	120 (N = 6)	0,38 (0,14)	1735 (738,0)	2241,77 (910,63)	5,13 (1,46)
Exemplo 21	300 (N = 6)	0,75 (0,42)	5426 (2496)	9034,06 (2737,73)	9,05 (3,31)
Exemplo 22	300 (N = 6)	0,55 (0,25)	8805 (933,2)	11318,84 (1053,43)	11,76 (4,09)

[00190] Cmax e AUC_{0-24h} do Exemplo 20 (edaravone: 120 mg) significativamente excederam Cmax (1049 ng/ml) e AUC_{0-24h} (1374 h*ng/ml) de uma injeção de edaravone (60 mg) descrita em Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener .2017; 18 (suppl. 1): 80 - 87. Pode-se observar que a suspensão da presente invenção possui excelente biodisponibilidade como produto medicamentoso para administração oral.

[00191] Além disso, a partir de uma comparação entre os perfis de PK dos Exemplos 21 e 22, pode ser visto que, através da adição de um agente espessante, a variação na concentração de edaravone no plasma entre os indivíduos é reduzida, isto é, um efeito de fármaco estável pode ser esperado.

Exemplo de Teste 9 (1) (Teste de Dissolução)

[00192] As suspensões preparadas nos Exemplos 19, 23, 24 e 25 foram submetidas a testes de dissolução de acordo com o Dissolution Test Method 2 (Paddle Method) of Japanese Pharmacopoeia.

[00193] Eluato: 900 ml da primeira solução (pH 1,2) ou da segunda solução (pH 6,8) do Dissolution Test of Japanese Pharmacopoeia

[00194] Método de medição: absorvância em um comprimento de

onda de 240 nm

[00195] Velocidade de rotação da pá: 50 rpm

[00196] Número de amostras: n = 3

[00197] As taxas de dissolução da edaravone 30 minutos após o início dos testes e as semelhanças de comportamentos de dissolução de outros exemplos quando o produto medicamentoso do Exemplo 19 foi utilizado como fármaco padrão foram determinadas de acordo com as Diretrizes de Bioequivalência para fármacos genéricos e os resultados do cálculo das funções F2 com 15, 30 e 45 minutos como os tempos de comparação da taxa de dissolução são mostrados na tabela que se segue. Observou-se que um menor tamanho de partícula da edaravone utilizada para preparar a suspensão de edaravone leva a uma dissolução mais rápida, e a taxa de dissolução pode ser controlada mediante a alteração do tamanho de partícula das partículas de edaravone. Por outro lado, a partir dos valores da função F2, na Primeira Solução (pH 1,2), os produtos medicamentoso dos Exemplos 23 a 25 apresentaram comportamentos de dissolução biologicamente equivalentes àqueles do produto medicamentoso do Exemplo 19, e, na Segunda Solução (pH 6,8), os produto medicamentoso dos Exemplos 23 e 24 apresentaram comportamentos de dissolução biologicamente equivalentes àqueles do produto medicamentoso do Exemplo 19.

Tabela 8

Suspensão de edaravone e tamanhos de partícula de edaravone em pó utilizada	Primeira Solução (pH 1,2)		Segunda Solução (pH 6,8)	
	Taxa de dissolução após 30 minutos	Valor da função F2 (resultado de determinação*)	Taxa de dissolução após 30 minutos	Valor da função F2 (resultado de determinação*)
Exemplo 23 D50: 19 μm D90: 73 μm	96%	96,1 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)	95%	86,2 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)

Suspensão de edaravone e tamanhos de partícula de edaravone em pó utilizada	Primeira Solução (pH 1,2)		Segunda Solução (pH 6,8)	
	Taxa de dissolução após 30 minutos	Valor da função F2 (resultado de determinação*)	Taxa de dissolução após 30 minutos	Valor da função F2 (resultado de determinação*)
Exemplo 24 D50: 32 μm D90: 110 μm	96%	97,4 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)	92%	95,4 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)
Exemplo 19 D50: 37 μm D90: 143 μm	96%	Produto medicamentoso padrão	93%	Produto medicamentoso padrão
Exemplo 25 D50: 44 μm D90: 204 μm	87%	56,0 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)	74%	42,4 (não equivalente ao produto medicamentoso padrão)

[00198] Um valor da função F2 de 50 ou mais é equivalente ao medicamento padrão.

Exemplo de Teste 9 (2) (Teste de Dissolução)

[00199] As suspensões preparadas nos Exemplos 27 a 30 foram submetidas a testes de dissolução de acordo com o Dissolution Test Method 2 (Paddle Method) of Japanese Pharmacopoeia.

[00200] Eluato: 900 ml de solução tampão de ácido acético / acetato de sódio 0,05 mol/L (pH 4,0) 900 ml

[00201] Método de medição: absorvância em um comprimento de onda de 240 nm

[00202] Velocidade de rotação da pá: 50 rpm

[00203] Número de amostras: n = 3

[00204] As taxas de dissolução da edaravone 30 minutos após o início dos testes e as semelhanças de comportamentos de dissolução de outros exemplos quando o medicamento do Exemplo 29 foi utilizado como produto medicamentoso padrão, foram determinadas de acordo

com as Diretrizes de Bioequivalência para fármacos genéricos e os resultados do cálculo das funções F2 com 15, 30 e 45 minutos como os tempos de comparação da taxa de dissolução são mostrados na tabela que se segue. Observou-se que um menor tamanho de partícula da edaravone utilizada para preparar a suspensão de edaravone leva a uma dissolução mais rápida, e a taxa de dissolução pode ser controlada mediante a alteração do tamanho de partícula das partículas de edaravone. Por outro lado, a partir dos valores da função F2, pode-se ver que os produtos medicamentosos dos Exemplos 27, 28 e 30 apresentam comportamentos de dissolução biologicamente equivalentes àqueles do medicamento do Exemplo 29.

Tabela 9

Suspensão de edaravone (valores em parênteses são tamanhos de partícula de edaravone em pó utilizado)	Taxa de dissolução após 30 minutos	Valor da função F2 (resultado de determinação*)
Exemplo 27 (D50: 19 μm, D90: 73 μm)	100%	96,1 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)
Exemplo 28 (D50: 32 μm, D90: 110 μm)	100%	97,4 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)
Exemplo 29 (D50: 37 μm, D90: 143 μm)	98%	Produto medicamentoso padrão
Exemplo 30 (D50: 44 μm, D90: 204 μm)	94%	56,0 (equivalente ao produto medicamentoso padrão)

[00205] Um valor de função F2 de 50 ou mais é equivalente ao produto medicamentoso padrão.

Exemplo de teste 10 (Teste de Bioequivalência)

[00206] A suspensão obtida no Exemplo 26 foi submetida a um estudo cruzado aleatório não cego de dose única, em 42 indivíduos japoneses saudáveis utilizando uma injeção de edaravone como fármaco alvo.

[00207] A administração da suspensão de edaravone do Exemplo 26 foi executada mediante a agitação leve de um frasco de vidro contendo a suspensão, extraindo 5 ml (105 mg como edaravone) da suspensão com uma seringa para administração oral, e adminstração oral da suspensão extraída a um indivíduo em um estado de jejum.

[00208] A administração da injeção de edaravone foi executada por injeção intravenosa de 200 ml da injeção de edaravone (injeção de Radicut) (60 mg como edaravone) em um indivíduo em um estado de jejum de mais de 1 hora.

[00209] O perfil PK da edaravone inalterada no plasma no momento da administração da suspensão descrito no Exemplo 26 e o perfil PK da edaravone inalterada no plasma no momento da administração da injeção de edaravone são apresentados na seguinte figura e tabela.

Tabela 10

Produto medicamentoso administrado	Dose de edaravone (mg)	C_{max} (ng/ml) (SD)	$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml) (SD)
Exemplo 26 (po)	105 (N = 42)	1656 (734)	1762 (540)
Injeção de Edaravone (iv)	60 (N = 42)	1253 (229)	1736 (331)

[00210] Além disso, os resultados da avaliação de bioequivalência do medicamento do Exemplo 26 em relação à injeção de edaravone são mostrados na seguinte tabela.

Tabela 11

Parâmetro	Relação (po/iv) do valor médio geométrico	Intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico
C_{max} (ng/ml)	1,217	1,090 – 1,359
$AUC_{0-\infty}$ (h*ng/ml)	0,977	0,917 – 1,041

[00211] A relação do valor médio geométrico de Cmax ou $AUC_{0-\alpha}$ no momento da administração do produto medicamentoso do Exemplo 26 em relação à injeção de edaravone no momento da administração estava dentro de uma faixa de 0,8 a 1,25 para Cmax e $AUC_{0-\alpha}$. O

intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico estava dentro da faixa de 0,8 a 1,25 para $AUC_{0-\alpha}$. Para Cmax, um limite inferior do intervalo de confiança de 90% da relação do valor médio geométrico estava dentro da faixa de 0,8 a 1,25, mas um limite superior do mesmo excedeu a faixa.

Aplicabilidade Industrial

[00212] A suspensão de edaravone da presente invenção é particularmente útil como um agente terapêutico para a ALS. Portanto, a presente invenção possui aplicabilidade industrial.

REIVINDICAÇÕES

1. Suspensão de edaravone para administração oral humana, caracterizada pelo fato de que compreende:

partículas de edaravone;

um dispersante; e

água.

2. Suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dispersante é um dispersante que apresenta uma intensidade de transmissão de dispersão de luz de 1% ou mais.

3. Suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dispersante é um dispersante que apresenta um ângulo de contato de 80 graus ou menos.

4. Suspensão, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que o dispersante é um ou mais selecionados de álcool polivinílico, metilcelulose, hipromelose, éster de ácido graxo de sacarose e polissorbato.

5. Suspensão, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que o dispersante é um ou dois selecionados de álcool polivinílico e metilcelulose.

6. Suspensão, de acordo com a reivindicação 4 ou 5, caracterizada pelo fato de que o dispersante é álcool polivinílico.

7. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 4 a 6, caracterizada pelo fato de que o álcool polivinílico possui um grau de saponificação de 86,5 a 89,0 e uma solução aquosa 4% do mesmo possui uma viscosidade cinemática de 3 mm^2/s a 55,7 mm^2/s a 20 ^oC.

8. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 7, caracterizada pelo fato de que uma quantidade de mistura do dispersante é de 0,001% (p/v) a 1,0% (p/v).

9. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 8, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um agente espessante.

10. Suspensão, de acordo com a reivindicação 9, caracterizada pelo fato de que o agente espessante é um ou dois selecionados de goma xantana e tragacanto em pó.

11. Suspensão, de acordo com a reivindicação 9 ou 10, caracterizada pelo fato de que o agente espessante é goma xantana.

12. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 9 a 11, caracterizada pelo fato de que uma quantidade de mistura do agente espessante é de 0,1% (p/v) a 1,2% (p/v).

13. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 12, caracterizada pelo fato de que as partículas de edaravone na suspensão possuem um tamanho de partícula D50 de 10 μm a 100 μm e um tamanho de partícula D90 de 50 μm a 300 μm.

14. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 13, caracterizada pelo fato de que uma quantidade de mistura das partículas de edaravone é de 0,06% (p/v) a 36% (p/v).

15. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 14, caracterizada pelo fato de que ainda compreende um ou mais aditivos selecionados de um adoçante, um estabilizante e um regulador de pH.

16. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 15, caracterizada pelo fato de que possui uma viscosidade de 50 mPa·s a 1750 mPa·s.

17. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 16, caracterizada pelo fato de que possui uma densidade de 1 g/ml a 1,5 g/ml.

18. Suspensão, de acordo com qualquer uma das reivindicações de 1 a 17, caracterizada pelo fato de que quando um

teste de dissolução (solução de teste: Primeira Solução; e velocidade de rotação da pá: 50 rpm) é executado de acordo com a Japanese Pharmacopeia, uma taxa de dissolução de edaravone 30 minutos após o início do teste é de 80% ou mais.

19. Kit para a preparação de uma suspensão de edaravone para administração oral humana, caracterizado pelo fato de que compreende:

(A) uma composição sólida contendo partículas de edaravone; e

(B) uma solução dispersante.

20. Suspensão de edaravone para administração oral humana, caracterizada pelo fato de que quando a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano, a edaravone em um plasma apresenta uma Cmax média de 500 a 2500 ng/ml e uma $AUC_{0-\alpha}$ média de 1000 a 2500 h*ng/ml.

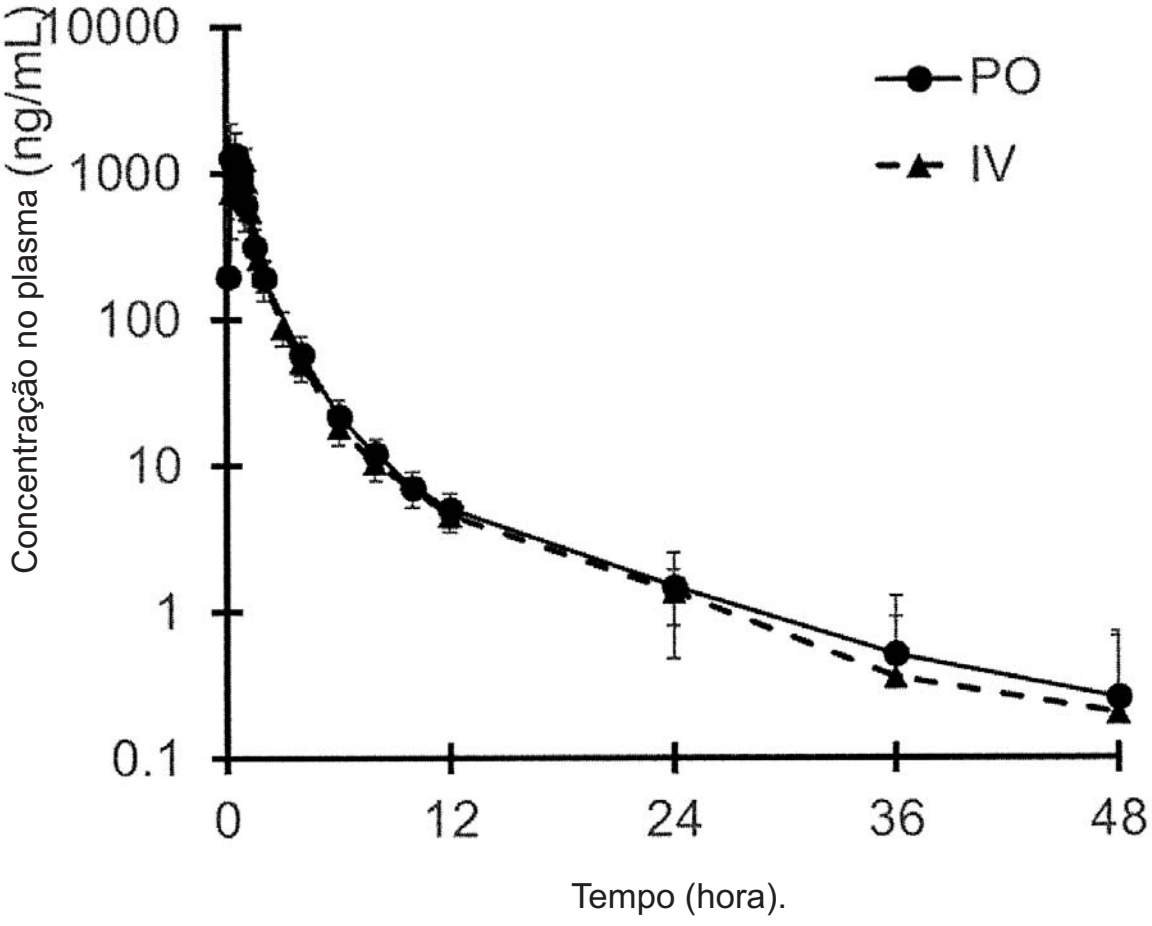
21. Suspensão de edaravone para administração oral humana, caracterizada pelo fato de que quando um estudo cruzado em que a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano é executado utilizando uma injeção de edaravone como um produto medicamentoso de controle, um limite inferior de intervalo de confiança de 90% de uma relação de um valor médio geométrico Cmax em relação ao produto medicamentoso de controle e um limite inferior de um intervalo de confiança de 90% de uma relação de um valor médio geométrico de $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao produto medicamentoso de controle ambos excedem 0,8.

22. Suspensão de edaravone para administração oral humana, caracterizada pelo fato de que quando um estudo cruzado em que a suspensão contendo 90 a 120 mg de edaravone é administrada por via oral a um ser humano é executado utilizando uma injeção de edaravone como um medicamento de controle, uma relação de um valor

médio geométrico Cmax em relação ao medicamento de controle e uma relação de um valor médio geométrico $AUC_{0-\alpha}$ em relação ao medicamento de controle estão ambas em um faixa de 0,8 a 1,25.

23. Agente terapêutico para a ALS, caracterizada pelo fato de que uma dose de um produto medicamentoso por uma administração oral é de 1 a 20 ml e a dose contém de 50 a 210 mg de edaravone.

FIG. 1


Concentração no plasma (ng/mL)
10000
1000
100
10
1
0.1
0
12
24
36
48
PO
IV
Tempo (hora).

RESUMO

Patente de Invenção: **"SUSPENSÃO DE EDARAVONE PARA ADMINISTRAÇÃO ORAL".**

A presente invenção refere-se ao fornecimento de uma suspensão de edaravone para administração oral que possui excelente biodisponibilidade. Espera-se que a carga sobre os pacientes com ALS e profissionais de saúde possa ser reduzida desse modo.