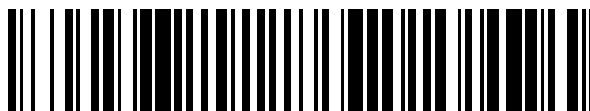


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 400 349**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 31/428** (2006.01)

**A61P 25/28** (2006.01)

**A61K 47/20** (2006.01)

**A61K 47/34** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2010 E 10706234 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.11.2012 EP 2405890**

54 Título: **Suspensiones acuosas de riluzol**

30 Prioridad:

**13.03.2009 EP 09425101**

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

**09.04.2013**

73 Titular/es:

**ITALFARMACO SPA (100.0%)**

**Viale Fulvio Testi 330**

**20126 Milano, IT**

72 Inventor/es:

**ARTICO, ROBERTA;**

**ADAMI, MARCO;**

**BARBARESCHI, DANIELE;**

**MOSCOSO, JAIME;**

**OLDONI, TIZIANO y**

**MASCAGNI, PAOLO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 400 349 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).

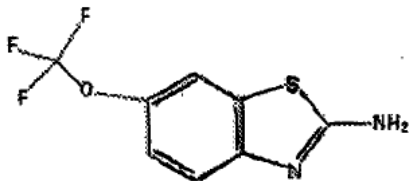
**DESCRIPCIÓN**

Suspensiones acuosas de riluzol

La presente invención se refiere a suspensiones acuosas orales física y químicamente estables de riluzol para administración oral, que tienen un efecto anestésico mínimo o no tienen ninguno en la boca.

**5 Antecedentes de la invención**

El riluzol (6-(trifluorometoxi)benzotiazol-2-amina) es un compuesto de fórmula



10 El riluzol, un fármaco usado para tratar la esclerosis lateral amiotrófica (ELA, denominada a veces enfermedad de Lou Gehrig, síndrome de Charcot o enfermedad de las motoneuronas), se administra habitualmente en una forma oral a la dosis de 50 mg cada 12 horas y retrasa la aparición de dependencia de respirador o traqueotomía en pacientes seleccionados.

15 ELA es una enfermedad neurodegenerativa progresiva, mortal provocada por la degeneración de las motoneuronas. Se caracteriza por una degeneración gradual de las células nerviosas del sistema nervioso central que controlan el movimiento muscular voluntario. A medida que se degeneran las motoneuronas, ya no pueden enviar impulsos a las fibras musculares, lo que normalmente da como resultado el movimiento muscular. Los síntomas iniciales de ELA incluyen a menudo un aumento de la debilidad muscular, que implica especialmente los brazos y las piernas, el habla, la deglución o la respiración.

El riluzol está aprobado en los EE.UU. y Europa para tratar ELA.

20 El documento US5527814 da a conocer el uso de riluzol para tratar ELA; las formulaciones a base de riluzol ejemplificadas en esta patente son un comprimido, una cápsula de gelatina dura y una disolución inyectable. El documento WO 00/74676 da a conocer el uso de riluzol para el tratamiento de todas las formas de esclerosis múltiple, junto con preparaciones farmacéuticas que comprenden riluzol para administración oral, parenteral, tópica, rectal, nasal, bucal o vaginal.

25 El documento US6432992 da a conocer el uso de riluzol para el tratamiento de adrenoleucodistrofia; también las formulaciones a base de riluzol ejemplificadas en esta patente son un comprimido, una cápsula de gelatina dura y una disolución inyectable.

El riluzol oral está disponible comercialmente como comprimidos recubiertos con película, blancos, en forma de cápsula que contienen 50 mg de principio activo. Actualmente no existen formulaciones líquidas de riluzol disponibles comercialmente.

30 En contraposición a los comprimidos, una formulación líquida oral aumentará el cumplimiento por parte de pacientes con ELA cuando surjan dificultades en la deglución.

35 El riluzol tiene una solubilidad en agua muy baja, de aproximadamente 0,3 mg/ml a pH neutro. Aunque en condiciones ácidas la solubilidad del riluzol aumenta y a un pH de 1,2 es de aproximadamente 12 mg/ml, su estabilidad química disminuye drásticamente. De modo que no son factibles disoluciones ácidas acuosas para uso oral.

40 No obstante, es posible preparar disoluciones acuosas que tienen concentraciones de riluzol de entre el 0,25 y el 10% p/v que no son sólo técnicamente factibles (por ejemplo, usando codisolventes o solubilizantes para aumentar la solubilidad acuosa del riluzol) sino también física y químicamente estables. Sin embargo, estas disoluciones presentan una palatabilidad muy escasa debido a un efecto anestésico significativo y persistente (que dura más de 20-30 minutos) en la boca, que se debe a la propiedad intrínseca del propio fármaco.

Debido a su carácter lipófilo y su baja solubilidad en agua, el riluzol es un buen candidato para una formulación en suspensión.

**Descripción de la invención**

Las suspensiones son sistemas bifásicos, dispersos, en las que las partículas de una fase (fase "interna") están

dispersas en la segunda fase (fase “continua” o “externa”). Como tal, son por definición termodinámicamente inestables y tienden a revertir a un estado energéticamente más estable experimentando, por ejemplo, agregación, sedimentación, crecimiento de cristales y apelmazamiento.

5 Una suspensión contiene partículas sólidas dispersas en un medio líquido o semisólido. Como las suspensiones son termodinámicamente inestables, las partículas dispersas tienden a agregarse y/o sedimentar con el fin de reducir el área superficial. Para minimizar el asentamiento de las partículas dispersas y para impedir el apelmazamiento de las partículas sedimentadas, son dos los requerimientos clave en la formulación en suspensión. La manera más común es el enfoque de floculación controlada. La floculación es el proceso en el que se aglomeran partículas en suspensión para formar flóculos estructurados de manera holgada, que se mantienen juntos en una estructura similar a una red. Por tanto, las partículas floculadas están unidas débilmente. Como tal, no forman un material apelmazado y se resuspenden fácilmente. No obstante, no puede predecirse qué excipientes serán satisfactorios en la estabilización de una suspensión y su elección es crítica para la estabilidad física de una suspensión.

10 En la presente invención, se ha encontrado sorprendentemente que usando determinados excipientes específicos, se obtienen suspensiones acuosas de riluzol que pueden administrarse por vía oral, que tienen un efecto anestésico mínimo o no tienen ninguno en absoluto en la boca, dando como resultado por tanto un cumplimiento mejorado por parte de los pacientes.

15 Estas suspensiones acuosas son física y químicamente estables, lo que es un requerimiento esencial para la preparación industrial y la distribución de las formulaciones farmacéuticas correspondientes.

20 Por otro lado, estas suspensiones son factibles en un amplio intervalo de concentraciones de riluzol, por ejemplo, de desde el 0,1% hasta más del 15% (p/v). Esto proporciona a los médicos diferentes regímenes de dosificación y administración, permite personalizar el tratamiento y, por tanto, mejora el cumplimiento por parte de los pacientes.

25 Por consiguiente, un primer aspecto se refiere a suspensiones acuosas estables que contienen riluzol con un efecto anestésico mínimo o sin ninguno en la boca. Por tanto, la suspensión de la presente invención se administra preferiblemente por vía oral; no obstante, una suspensión de este tipo puede permitir la nutrición entérica de los pacientes con ELA, quienes, debido a su movilidad reducida, requieren de vías de alimentación adicionales.

Un segundo aspecto se refiere a dichas suspensiones de riluzol para su uso en el tratamiento de ELA.

Un tercer aspecto se refiere a método(s) de preparación de estas suspensiones de riluzol.

Por consiguiente, la primera realización de la invención se refiere a una suspensión acuosa según la reivindicación 1.

30 Preferiblemente, la cantidad de riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo es de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 20% p/v. En una realización más preferida, el riluzol está presente en cantidades de desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 10% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,3 hasta aproximadamente el 6% p/v.

35 Para los fines de la presente invención, la expresión “p/v” pretende indicar el peso del compuesto mencionado (en g) con respecto al volumen de toda la suspensión (por 100 ml).

Preferiblemente, el tamaño de partícula promedio de riluzol deberá ser inferior a 200  $\mu\text{m}$ . En una realización más preferida, el tamaño de partícula es de desde aproximadamente 75  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 25  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente, de desde aproximadamente 50  $\mu\text{m}$  hasta aproximadamente 10  $\mu\text{m}$ .

40 Para los fines de la presente invención, el término “agente humectante” pretende indicar una sustancia que promueve la humectación apropiada de un material hidrófobo, por ejemplo, disminuyendo la tensión interfacial y el ángulo de contacto entre las partículas sólidas y el vehículo líquido, tal como se da a conocer por ejemplo en Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems, volumen 1, editado por H. A. Lieberman, M. M. Rieger y G. S. Banker, 1988 por Marcel Dekker, Nueva York y Basilea.

45 Según la invención, el agente humectante es al menos un tensioactivo, preferiblemente seleccionado de: tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos y combinaciones de los mismos.

Preferiblemente, el agente humectante está presente en cantidades de desde aproximadamente el 0,005% hasta aproximadamente el 2% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 0,5% p/v.

50 Pueden seleccionarse tensioactivos adecuados para la presente invención de carboxilatos, emulsionantes naturales (por ejemplo, fosfolípidos), ésteres de ácido sulfúrico (por ejemplo, sulfatos de alquilo), sulfonatos, éteres no iónicos (por ejemplo, etoxilatos de alcoholes grasos, alcoholes propoxilados, polímeros de bloque etoxilados/propoxilados).

Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo de laurilsulfato de sodio (SLS), dioctilsulfosuccinato de sodio (o docusato de sodio, DSS), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (vendidos con la marca Cremophor®),

ésteres grasos de polioxietileno (o alcoholes grasos etoxilados, vendidos con la marca Volpo®) y poloxámeros.

Según una realización, el tensioactivo aniónico se selecciona de:

- 5 • laurilsulfato de sodio (en cantidades de desde aproximadamente el 0,0001% hasta aproximadamente el 1% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,0005 hasta aproximadamente el 0,5% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,1% p/v);
- docusato de sodio (en cantidades de desde aproximadamente el 0,0001% hasta aproximadamente el 1% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,0005 hasta aproximadamente el 0,5% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,001 hasta aproximadamente el 0,1% p/v).

10 Según otra realización, el tensioactivo no iónico es un aceite polioxilado y/o un éter de polietilenglicol (PEG); seleccionándose preferiblemente dicho tensioactivo no iónico de:

- aceite de ricino de polioxilo 35, tal como Cremophor® EL, o aceite de ricino hidrogenado de polioxilo 40, tal como Cremophor® RH 40 (en cantidades de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 0,75% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 0,3% p/v);
- 15 • cetostearyl éter de PEG-25, tal como Volpo® CS 25 (en cantidades de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 0,75% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,075% hasta aproximadamente el 0,3% p/v);
- oleil éter de PEG-5, tal como Volpo® N5 (en cantidades de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,05 hasta aproximadamente el 0,75% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,075% hasta aproximadamente el 0,3% p/v).

Sorprendentemente, los presentes inventores han encontrado que alcoholes grasos etoxilados conducen a suspensiones estables incluso a concentraciones de riluzol de tan sólo el 0,5% p/v. Esto es sorprendente porque las suspensiones estables con concentraciones del principio activo inferiores al 1,0% p/v normalmente son difíciles de obtener incluso con principios activos distintos a riluzol.

25 Por consiguiente, una realización preferida de la presente invención se refiere a suspensiones estables de riluzol que comprenden al menos un tensioactivo seleccionado de alcoholes grasos etoxilados y riluzol o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo y en las que el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo está en cantidades inferiores al 1,0 %, p/v, preferiblemente de desde el 0,3% hasta el 0,8% p/v.

30 Por otro lado, los presentes inventores también han encontrado sorprendentemente que la combinación de dos tensioactivos diferentes, preferiblemente un tensioactivo iónico y un tensioactivo no iónico, da como resultado una estabilidad física mejorada de la suspensión. Esto es sorprendente porque un tensioactivo actúa habitualmente como agente humectante y está bien establecido que sólo son necesarias cantidades mínimas de agente humectante para producir una dispersión adecuada de las partículas. En cambio, el aumento de la concentración del tensioactivo (añadiendo, por ejemplo, un segundo agente de este tipo) podría generar una desfloculación de las

35 partículas dispersas. Por tanto, los inventores han encontrado que suspensiones de riluzol en presencia de dos tensioactivos diferentes, preferiblemente un tensioactivo iónico y un tensioactivo no iónico, tienen un alto grado de floculación, en lugar de experimentar desfloculación, tal como se esperaría por un aumento de la concentración de los agentes humectantes.

40 Por consiguiente, una realización preferida de la presente invención se refiere a composiciones estables de riluzol que comprenden partículas de riluzol o una sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo y al menos dos tensioactivos, preferiblemente un tensioactivo iónico y un tensioactivo no iónico. El tensioactivo iónico se selecciona preferiblemente de laurilsulfato de sodio y docusato de sodio mientras que el tensioactivo no iónico se selecciona preferiblemente de éteres de polietilenglicol (también denominados alcoholes grasos etoxilados) tales como cetostearyl éter de PEG-25. Resulta ser particularmente preferida la combinación de dos tensioactivos diferentes cuando el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable o derivado del mismo se usan en cantidades inferiores al 10% p/v, preferiblemente inferiores al 5% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,3% hasta aproximadamente el 4,0% p/v.

50 Las suspensiones de la presente invención incluyen un agente de suspensión seleccionado de arcillas de tipo esmectita, celulosa microcristalina, gomas naturales o una mezcla de las mismas. El término "agente de suspensión" pretende indicar una sustancia que confiere viscosidad y/o actúa como coloide protector, dando como resultado por tanto una dispersión estable, porque retardan el asentamiento y la aglomeración de las partículas, tal como se da a conocer, por ejemplo, en Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems, volumen 1, editado por H. A. Lieberman, M. M. Rieger y G. S. Banker, 1988 por Marcel Dekker, Nueva York y Basilea.

Los agentes de suspensión preferidos se seleccionan del grupo de las arcillas de tipo esmectita, goma xantana,

agar-agar, alginatos, goma tragacanto, goma guar y otras gomas naturales, celulosa microcristalina y sus combinaciones.

Las arcillas de tipo esmectita según la invención son preferiblemente silicato de aluminio y magnesio (MAS; vendido con la marca Veegum®).

5 En una realización más preferida, el agente de suspensión se selecciona de:

• goma xantana (en cantidades de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 3,0% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,15% hasta aproximadamente el 1,0% p/v), sola o en mezcla con otro agente de suspensión seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), metilcelulosa (MC) e hidroxietilcelulosa (HEC), (en cantidades de desde aproximadamente el 0,025% hasta aproximadamente el 4% p/v);

• silicato de aluminio y magnesio, tal como Veegum® (en cantidades de desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 5,0% p/v, más preferiblemente de desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 2,0% p/v), o bien solo o bien en mezcla con otro agente de suspensión seleccionado de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), carboximetilcelulosa sódica (NaCMC), metilcelulosa (MC) e hidroxietilcelulosa (HEC), (en cantidades de desde aproximadamente el 0,025% hasta aproximadamente el 4% p/v) o con goma xantana (en cantidades de desde aproximadamente el 0,025% hasta aproximadamente el 1,0% p/v);

• goma tragacanto (en cantidades de desde aproximadamente el 0,2% hasta aproximadamente el 5,0% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 1,5% p/v).

Cualquiera de estos agentes de suspensión se añaden en una cantidad suficiente como para obtener una viscosidad que sea lo suficientemente alta como para retardar la sedimentación de las partículas en suspensión pero, al mismo tiempo, no demasiado alta como para hacer difícil la dispensación de la dosis líquida. Preferiblemente, el agente de suspensión de la invención está presente en cantidades de desde aproximadamente el 0,1% hasta aproximadamente el 5% p/v, preferiblemente de desde aproximadamente el 0,01% hasta aproximadamente el 2,0% p/v.

Los agentes de suspensión muestran habitualmente un flujo plástico, o pseudoplástico, o tixotrópico o combinaciones de los mismos. Esto es decisivo para la estabilidad física porque tienen una viscosidad relativamente alta en condiciones estáticas y por tanto se retarda la sedimentación, y fluyen rápidamente a velocidades de cizallamiento relativamente altas (por ejemplo, con agitación), permitiendo por tanto una fácil dispensación desde la botella o envases de vial. La viscosidad de estos sistemas pueden variar normalmente desde aproximadamente 200 mPa·s hasta aproximadamente 3.000 mPa·s, dependiendo de la cantidad y la calidad física de los agentes de suspensión. Sin embargo, más importante que la viscosidad absoluta, es la facilidad de capacidad de resuspensión del sistema con una agitación manual suave y el efecto de no apelmazamiento incluso después de un periodo de almacenamiento prolongado.

Los inventores de la presente invención también han encontrado sorprendentemente que combinaciones específicas de al menos un tensioactivo y al menos un agente de suspensión da como resultado una estabilidad física mejorada, es decir, una floculación mejorada.

Por consiguiente, otra realización preferida de la presente invención se refiere a suspensiones estables de riluzol que comprenden al menos un tensioactivo seleccionado de alcoholes grasos etoxilados y/o laurilsulfato de sodio, y al menos un agente de suspensión seleccionado de goma xantana y/o silicato de aluminio y magnesio.

Las suspensiones de la presente invención también pueden incluir un conservante.

El conservante puede ser cualquier agente antimicrobiano farmacéuticamente aceptable. Preferiblemente, se selecciona del grupo de metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno, ácido benzoico, ácido sórbico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, feniletanol y mezclas de los mismos.

En una realización particularmente preferida, el conservante es una mezcla de metil y propilparabeno o alcohol bencílico.

El conservante se añade en una cantidad suficiente como para obtener una capacidad antimicrobiana aceptable. Preferiblemente, está en cantidades de desde aproximadamente el 0,05% hasta aproximadamente el 2% p/v.

Las suspensiones de la presente invención también pueden incluir al menos uno de los siguientes excipientes en cantidades conocidas por un experto en la técnica:

- un agente que confiere densidad (por ejemplo, sorbitol, xilitol, etc.);
- un agente edulcorante y/o un agente aromatizante;
- un humectante/humidificante, tal como glicerol o propilenglicol;

- un antiespumante (por ejemplo, emulsión de simeticona).

Pueden prepararse las suspensiones según la presente invención siguiendo cualquier procedimiento conocido de la técnica anterior. Por tanto, la presente invención comprende cualquier método para fabricar las suspensiones de riluzol de la presente invención. En una realización particular, puede prepararse una suspensión según la presente invención, según las siguientes etapas:

5

A) Preparación del vehículo de dispersión

(a) En un recipiente adecuado (por ejemplo, un tanque de acero inoxidable con camisa con agitador), se disuelve el sistema de conservante en aproximadamente el 60-90% de la cantidad disponible total de agua purificada, con agitación (y calentamiento, si se requiere).

10 (b) Se añade la cantidad prescrita de agente de suspensión y, con agitación, se proporciona al material el tiempo necesario para hidratarse, es decir, dispersarse/disolverse uniformemente para dar una dispersión/disolución coloidal, proporcionando la viscosidad requerida. Esta etapa puede requerir el calentamiento del vehículo (por ejemplo, a 40 - 90°C), con el fin de facilitar el proceso de hidratación. Además, puede usarse un agente de humidificación (por ejemplo, glicerol) para facilitar la dispersión del agente de suspensión: en primer lugar, se prepara una mezcla íntima y uniforme del humidificante y el agente de suspensión, que se añade entonces al vehículo acuoso. Esto facilita el proceso de hidratación, porque la mezcla íntima del polímero de alto peso molecular, "rígido" con el agente de humidificación (que es altamente hidrófilo y soluble en agua) expone una superficie hidrófila al vehículo acuoso.

15

(c) Se añade el agente que confiere densidad a la misma, si se requiere, y se agita la mezcla hasta su disolución.

20

(d) Se lleva el vehículo hasta temperatura ambiente (si es necesario).

Según una realización alternativa, puede invertirse el orden de adición de la fase (b) y (c) (es decir, puede lograrse la hidratación del agente de suspensión en el vehículo acuoso que también contiene el agente que confiere densidad).

B) Dispersión previa (humectación) de riluzol

25 (e) En un envase adecuado, se añade aproximadamente el 5 - 30% de la cantidad disponible total de agua purificada y se dispersa con agitación el agente antiespumante, se añade entonces con agitación el/los agente(s) humectante(s) y se continúa agitando hasta que se haya disuelto o dispersado por completo; se añade entonces la cantidad prescrita de riluzol y se agita hasta que se obtenga una suspensión homogénea, libre de grumos.

25

C) Preparación de la suspensión final

30 (f) Se añade la dispersión previa de riluzol al vehículo de dispersión, con agitación vigorosa, y se continúa agitando hasta que se obtenga una dispersión homogénea.

30

(g) Se añade(n) el/los agente(s) edulcorante(s) y/o el/los agente(s) aromatizante(s), si se requiere(n), con agitación.

(h) Se añade agua purificada en c.s. hasta el volumen final y se agita.

(i) Se homogeneiza la suspensión final mediante un homogeneizador adecuado (por ejemplo, molino coloidal, de tipo pistón, de tipo Ultraturrax, etc.).

35 (j) Se distribuye el volumen prescrito de suspensión en envases primarios individuales (de vidrio o plástico) y se tapan.

35

Según una realización alternativa, puede prepararse todo el vehículo (es decir, el vehículo acuoso que contiene todos los componentes excepto el riluzol) y añadirse entonces lentamente el principio activo al vehículo, con agitación.

40 Se proporcionan posibles suspensiones farmacéuticas de la invención en los ejemplos adjuntos que, sin embargo, sólo pretenden ilustrar y no limitar la invención

40

**Ejemplos**

Para los fines de la presente invención, se midió la estabilidad de composiciones líquidas de riluzol con excipientes de diferente naturaleza química, usadas solas o en combinación.

45 Se prepararon las suspensiones tal como se notificó anteriormente, usando un homogeneizador de tipo Ultraturrax.

45

Se verificó la estabilidad física de las suspensiones mediante las siguientes técnicas: aspecto (mediante inspección visual); grado de floculación [determinando el volumen de sedimentación, F, definido como la razón del volumen (o altura) final o último del sedimento,  $V_u$  (o  $H_u$ ) con respecto al volumen (o altura) original de la suspensión,  $V_o$  (o  $H_o$ ), antes del asentamiento, por tanto:  $F = V_u/V_o$  (o  $H_u/H_o$ ); microscopía óptica (para determinar la distribución del tamaño

de partícula y verificar si se producirá o no crecimiento de cristales); capacidad de resuspensión (mediante agitación manual suave); viscosidad (por medio de un reómetro rotativo). Se evaluó la estabilidad química de las suspensiones por medio de un método de HPLC específico que indica la estabilidad.

5 Los siguientes ejemplos pretenden ilustrar el alcance de la presente invención en todos sus aspectos pero no limitarlo a los mismos.

Ejemplo 1:

Suspensión oral - riluzol al 5,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	55
Metilparabeno	1,485
Propilparabeno	0,165
Sacarosa	440
Glicerol	27,5
Goma tragacanto	3,3
Laurilsulfato de sodio	1,65
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Método de fabricación:

10 (a) Se pone aproximadamente el 60-90% de la cantidad disponible total de agua purificada en un tanque de acero inoxidable con camisa, con agitador, adecuado y se calienta hasta aproximadamente 70°-90°C. Se añade el sistema de conservante (metilparabeno y propilparabeno) y se agita hasta que se disuelva.

(b) Mientras que se mantiene la temperatura a 70°-90°C, se añade con agitación goma tragacanto, previamente dispersada de manera íntima en la cantidad prescrita de glicerol. Se deja que se hidrate la goma, hasta que se obtiene un sistema homogéneo.

15 (c) Se añade la cantidad prescrita de sacarosa y se continúa agitando a 70°-90°C, hasta que se disuelva.

(d) Se lleva el vehículo hasta temperatura ambiente, con agitación.

20 (e) En un envase adecuado separado, se prepara la dispersión previa de riluzol: en aproximadamente el 5 - 30% de la cantidad disponible total de agua purificada, se añade con agitación la cantidad prescrita de laurilsulfato de sodio, hasta que se disuelva, se añade entonces la cantidad prescrita de riluzol con agitación y se continúa agitando hasta que se obtenga una suspensión homogénea, libre de grumos.

(f) Se añade la dispersión previa de riluzol al vehículo, con agitación vigorosa, y se continúa agitando hasta que se obtenga una dispersión homogénea.

(g) Se añade agua purificada c.s. hasta el volumen final y se agita.

25 (h) Se homogeneiza la suspensión final mediante un homogeneizador adecuado (por ejemplo, molino coloidal, de tipo pistón, de tipo Ultraturrax, etc.).

(i) Se distribuye el volumen prescrito de suspensión en envases primarios individuales (de vidrio o plástico) y se tapan.

Estabilidad: esta formulación demostró ser física y químicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C.

Ejemplo 2:

30 Suspensión oral - riluzol al 5,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	55
Metilparabeno	1,485
Propilparabeno	0,165

## ES 2 400 349 T3

Sacarosa	440
Goma xantana	2,75
HPMC	2,75
Laurilsulfato de sodio	0,55
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: esta formulación demostró ser físicamente estable durante al menos 1 semana a 40°C.

Ejemplo 3:

Suspensión oral - riluzol al 2,75% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	27,5
Benzoato de sodio	1,1
Sacarina sódica	1,1
Goma xantana	2,75
HPMC	2,75
Laurilsulfato de sodio	0,11
Docusato de sodio	0,275
Emulsión de simeticona	0,11
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: esta formulación demostró ser física y químicamente estable durante al menos 1 semana a 40°C.

5 Ejemplo 4:

Suspensión oral - riluzol al 2,75% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	27,5
Metilparabeno	1,485
Propilparabeno	0,165
Sorbitol	440
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® K)	11
NaCMC	2,2
Laurilsulfato de sodio	0,11
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	0,11
Emulsión de simeticona	0,11
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 5:

10 Suspensión oral - riluzol al 2,5% (p/v)



## ES 2 400 349 T3

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	25
Metilparabeno	1,35
Propilparabeno	0,15
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® K)	10
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,1
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Aroma de menta	10
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 6:

Suspensión oral - riluzol al 2,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	25
Metilparabeno	1,35
Propilparabeno	0,15
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	10
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,1
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Aroma de menta	10
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

- 5 Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 7:

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5

## ES 2 400 349 T3

Metilparabeno	1,35
Propilparabeno	0,15
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	10
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Aroma de menta	10
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 8:

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5
Metilparabeno	1,35
Propilparabeno	0,15
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® K)	10
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Aroma de menta	10
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

- 5 Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 9:

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	10

## ES 2 400 349 T3

Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 10:

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	15
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

- 5 Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 11:

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	10
Goma xantana	1,5
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

- 10 Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 12:

## ES 2 400 349 T3

Suspensión oral - riluzol al 0,5% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	5
Sorbitol	400
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® HV)	10
Goma xantana	1
Laurilsulfato de sodio	0,02
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	1
Emulsión de simeticona	0,033
Sacarina sódica	1
Alcohol bencílico	5
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 13:

5 Suspensión oral - riluzol al 2,75% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	27,5
Benzoato de sodio	1,1
Sacarina sódica	1,1
Goma xantana	2,75
HPMC	2,75
Laurilsulfato de sodio	0,11
Docusato de sodio	0,275
Emulsión de simeticona	0,11
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: esta formulación demostró ser física y químicamente estable durante al menos 1 semana a 40°C.

Ejemplo 14:

Suspensión oral - riluzol al 2,75% (p/v)

<i>Componente</i>	<i>Cantidad (mg)</i>
Riluzol	27,5
Metilparabeno	1,485
Propilparabeno	0,165
Sorbitol	440
Silicato de aluminio y magnesio (Veegum® K)	11
NaCMC	2,2

## ES 2 400 349 T3

Laurilsulfato de sodio	0,11
Cetoestearil éter de PEG-25 (Volpo® CS 25)	0,11
Emulsión de simeticona	0,11
Agua purificada	c.s. hasta 1 ml

Estabilidad: se encontró que esta formulación era química y físicamente estable durante al menos 1 mes a 40°C/H.R. del 75%

Ejemplo 15:

5 Se evaluó la palatabilidad de suspensiones de riluzol (ejemplos 6 y 7) frente a disoluciones acuosas de riluzol que contenían parabenos, aroma de menta y derivado de aceite de ricino de polioxietileno (Cremophor® RH40) como solubilizante. También se incluyó placebo en el estudio, que tenía la composición del ejemplo 7, excepto por el riluzol.

Se evaluaron muestras de cada composición de manera ciega por tres científicos (denominados en el presente documento "panelistas") según el siguiente protocolo cruzado:

10 - Se prepararon muestras por un científico independiente, por tanto los panelistas no sabían qué se les pidió que probasen.

- Se dio a cada panelista 2 ml o 10 ml a cada uno del producto de prueba (correspondiente a 50 mg de riluzol). Se hizo pasar el volumen administrado por la boca durante aproximadamente 5 segundos, luego se expulsó de la boca.

15 - Se realizó una primera evaluación durante el paso por la boca, basándose en la "sensación en la boca" general (es decir, atributos tales como dulzor, amargor, astringencia, etc.). Entonces se realizó una evaluación del regusto, basándose en la sensación en la boca, irritación de la boca y efectos anestésicos. Se usó una escala arbitraria de cuatro puntos (de 0 a 3), significando "0" ningún efecto anestésico e indicando "3" el efecto anestésico más intenso. Se registró el tiempo requerido para que desapareciera el efecto anestésico.

20 - No se permitió que los panelistas usasen agua de manantial para enjuagar su boca durante al menos 30 minutos después de expulsar la muestra.

- Se proporcionó un periodo de lavado de 1 hora entre muestras. No se evaluaron más de 4 muestras al día por cada panelista.

Pueden resumirse los resultados del estudio tal como sigue:

25 - suspensión de riluzol al 2,5%: buena sensación en la boca general, leve irritación de la boca, leve efecto anestésico, que persistió durante aproximadamente 15 minutos.

- disolución de riluzol al 2,5%: mala sensación en la boca general, con significativa irritación de la boca, quemadura de labios y un efecto anestésico (nivel 3), que persistió durante al menos 20-30 minutos, hasta un máximo de 60 minutos (en un caso).

30 - suspensión de riluzol al 0,5%: buena sensación en la boca general, sin irritación de la boca, efecto anestésico muy leve o sin él (nivel 0-1). En dos casos, los panelistas no pudieron distinguirlo del placebo.

- disolución de riluzol al 0,5%: buena sensación en la boca general, leve irritación de la boca y efecto anestésico (nivel 2), que persistió durante al menos 15-20 minutos.

- Placebo: buena sensación en la boca general, sin efecto anestésico (nivel 0).

35 Estos resultados representan un perfil de palatabilidad sorprendentemente favorable para las composiciones de la invención en comparación con disolución de riluzol, lo que indica un avance significativo en la técnica, especialmente en la provisión de un tratamiento eficaz para la esclerosis lateral amiotrófica con potencial para un alto grado de cumplimiento por parte de los pacientes.

Ejemplo 16: ejemplo comparativo

40 Se evaluó la palatabilidad de la suspensión de riluzol del ejemplo 11 frente a cuatro suspensiones acuosas de riluzol diferentes (A-D), que contenían la misma concentración de riluzol (0,5%).

A continuación se notifica la composición de dichas disoluciones acuosas de riluzol:

A) riluzol suspendido en agua;

B) riluzol suspendido en agua que contenía el 1% de carboximetilcelulosa sódica (NaCMC);

C) riluzol suspendido en agua que contenía el 0,5% de metilcelulosa (MC); y

D) una suspensión tal como se describió en el ejemplo 11, en la que se sustituyen el silicato de aluminio y magnesio y la goma xantana por el 1% de carboximetilcelulosa sódica (NaCMC).

5 Se evaluaron muestras de cada una de las suspensiones de manera ciega por tres científicos (denominados en el presente documento “panelistas”) según el mismo protocolo cruzado notificado en el ejemplo 15.

Pueden resumirse los resultados del estudio tal como sigue:

- ejemplo 11: buena sensación en la boca general, sin irritación de la boca, efecto anestésico muy leve o sin él (nivel 0-1).

10 - suspensión A): mala sensación en la boca general, con irritación de la boca significativa, efecto anestésico (nivel 2-3), que persistió durante 30-40 minutos.

- suspensión B): mala sensación en la boca general, leve irritación de la boca y efecto anestésico significativo (nivel 2-3), que persistió durante 30-40 minutos.

15 - suspensión C): mala sensación en la boca general, leve irritación de la boca y efecto anestésico (nivel 2-3), que persistió durante 30-40 minutos.

- suspensión D): buena sensación en la boca general, leve irritación de la boca, quemadura de labios y efecto anestésico (nivel 2-3), que persistió durante 30-40 minutos.

20 Estos resultados representan un perfil de palatabilidad sorprendentemente favorable para la suspensión de la invención en comparación con las cuatro suspensiones de riluzol diferentes, lo que indica un avance significativo en la técnica, especialmente en la provisión de un tratamiento eficaz para la esclerosis lateral amiotrófica con potencial para un alto grado de cumplimiento por parte de los pacientes.

Además, ninguna de las cuatro suspensiones de comparación mostró una estabilidad física adecuada para una preparación industrial.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Suspensión acuosa que comprende riluzol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, al menos un tensioactivo y al menos un agente de suspensión, en la que dicho tensioactivo se selecciona de tensioactivos aniónicos, tensioactivos no iónicos o una mezcla de los mismos, y dicho agente de suspensión se selecciona de arcillas de tipo esmectita, celulosa microcristalina, gomas naturales o una mezcla de las mismas.
2. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque las gomas naturales se seleccionan de goma xantana, goma tragacanto, goma guar, agar-agar, alginatos o una mezcla de los mismos.
- 10 3. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicha arcilla de tipo esmectita es silicato de aluminio y magnesio.
4. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho agente de suspensión está presente en cantidades de desde el 0,1% hasta el 5% p/v, preferiblemente de desde el 0,01% hasta el 2,0% p/v.
- 15 5. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en cantidades de desde el 0,1% hasta el 20% p/v, preferiblemente de desde el 0,2% hasta el 10% p/v, más preferiblemente de desde el 0,3% hasta el 6% p/v.
6. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en forma de partículas.
7. Suspensión según la reivindicación 6, caracterizada porque el tamaño promedio de las partículas de riluzol o de dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo es inferior a 200  $\mu\text{m}$ .
- 20 8. Suspensión según la reivindicación 7, caracterizada porque dicho tamaño de partícula promedio es de desde 75  $\mu\text{m}$  hasta 25  $\mu\text{m}$ , más preferiblemente, de desde 50  $\mu\text{m}$  hasta 10  $\mu\text{m}$ .
9. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo está presente en cantidades de desde el 0,005% hasta el 2% p/v, preferiblemente de desde el 0,01% hasta el 0,5% p/v.
- 25 10. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo se selecciona de carboxilatos, emulsionantes naturales, ésteres de ácido sulfúrico, sulfonatos y/o éteres no iónicos.
11. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo se selecciona de laurilsulfato de sodio, dioctilsulfosuccinato de sodio (docusato de sodio), aceite de ricino de polioxietileno, éteres grasos de polioxietileno y/o poloxámeros.
- 30 12. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo aniónico se selecciona de laurilsulfato de sodio (en cantidades de desde el 0,0001% hasta el 1% p/v, preferiblemente de desde el 0,0005 hasta el 0,5% p/v, más preferiblemente de desde el 0,001 hasta el 0,1% p/v) y/o docusato de sodio (en cantidades de desde el 0,0001% hasta el 1% p/v, preferiblemente de desde el 0,0005 hasta el 0,5% p/v, más preferiblemente de desde el 0,001 hasta el 0,1% p/v).
- 35 13. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo no iónico es un aceite polioxilado y/o un éter de polietilenglicol.
14. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo son alcoholes grasos etoxilados.
- 40 15. Suspensión según la reivindicación 14, caracterizada porque el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en cantidades inferiores al 1,0 % p/v, preferiblemente de desde el 0,3% hasta el 0,8% p/v.
16. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque dicho tensioactivo consiste en dos tensioactivos diferentes, preferiblemente un tensioactivo aniónico y un tensioactivo no iónico.
- 45 17. Suspensión según la reivindicación 15, caracterizada porque dicho tensioactivo aniónico se selecciona de laurilsulfato de sodio y docusato de sodio y dicho tensioactivo no iónico se selecciona de éteres de polietilenglicol, tales como cetostearyl éter de PEG-25.
18. Suspensión según la reivindicación 1, caracterizada porque el riluzol o dicha sal farmacéuticamente aceptable del mismo está en cantidades inferiores al 10% p/v, preferiblemente inferiores al 5% p/v, más preferiblemente de desde el 0,3% hasta el 4,0% p/v.
- 50 19. Suspensión según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de esclerosis lateral amiotrófica.