



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2405890 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/428 (2006.01)
A61K 47/20 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.04.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.11.28
(86)	Europeisk søknadsnr	10706234.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.03.02
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.01.18
(30)	Prioritet	2009.03.13, EP, 09425101
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Italfarmaco SpA, Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia
(72)	Oppfinner	ARTICO, Roberta, Italfarmaco Spa,Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia ADAMI, Marco, Italfarmaco Spa,Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia BARBARESCI, Daniele, Italfarmaco Spa,Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia MOSCOSO, Jaime, Italfarmaco Sa,Contrada San Rafael 3,Poligono Industrial de Alcobendas, 28108 Alcobendas (Madrid), Spania OLDONI, Tiziano, Italfarmaco Spa,Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia MASCAGNI, Paolo, Italfarmaco Spa,Viale Fulvio Testi 330, 20126 Milano, Italia
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua, 0306 OSLO, Norge

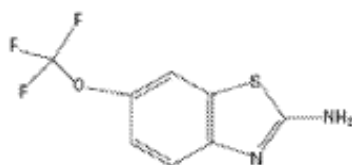
(54)	Benevnelse	Vandige suspensjoner av "Riluzol"
(56)	Anførte publikasjoner	US-A1- 2007 190 043 US-B1- 6 387 936 WO-A1-00/74676

Vandige suspensjoner av «Riluzol»

Foreliggende oppfinnelse vedrører fysisk og kjemisk stabile orale vandige suspensjoner av «riluzol» for oral administrasjon og som har minimal eller ingen bedøvende effekt i munnen.

5 BAKGRUNN FOR OPPFINNELSEN

«Riluzol» (6-(trifluormetoksy)benzotiazol-2-amin) er en forbindelse av formel



«Riluzol» som er et medikament til å behandle amyotrofisk lateral sklerose (ALS, til tider kalt Lou Gehrigs sykdom, «Maladie de Charcot» eller motorisk neuronal sykdom), blir vanligvis administrert i en oral form ved en dose på 50 mg hver 12. time, og den forsinker igangsettingen av ventilator-avhengighet eller trakeotomi hos utvalgte pasienter.

ALS er en progressiv, dødelig neurodegenerativ sykdom forårsaket av degenereringen av neuronale motoriske neuroner. Den er merket ved gradvis degenerering av nerveceller i sentralnervesystemet som kontrollerer viljestyrt muskelbevegelse. Etter som motoriske neuroner degenererer, kan de ikke lenger sende impulser til muskelfibrene som normalt resulterer i muskelbevegelse. Tidlige symptomer på ALS innbefatter ofte økende muskelsvakhet som spesielt involverer armene og bena, språket, svelging og pusting.

«Riluzol» er godkjent i US og Europa til behandling av ALS.

US5527814 beskriver anvendelsen av «riluzol» til behandling av ALS, hvor de riluzol-baserte formuleringer i dette patentet er tabletter, en hard gelatinkapsel og en injiserbar oppløsning.

WO 00/74676 beskriver anvendelsen av «riluzol» til behandling av alle former for multippel sklerose, sammen med farmasøytiske preparater omfattende «riluzol» for oral, parenteral, topisk, rektal, nasal, buccal eller vaginal administrasjon.

US6432992 beskriver anvendelsen av «riluzol» til behandling av adenoleukodystrofi; også i dette patentet er de riluzol-baserte formuleringer eksemplifisert tabletter, en hard gelatinkapsel og en injiserbar oppløsning.

Oral «riluzol» er kommersielt tilgjengelig som kapselformede, hvite, filmbelagte
5 tabletter inneholdende 50 mg aktiv substans. For tiden finnes det ingen kommersielt tilgjengelige flytende formuleringer av «riluzol».

I motsetning til tabletter ville en oral flytende formulering øke ALS-pasienters akseptering når vansker med svelging oppstår.

«Riluzol» har en meget lav oppløselighet i vann, omkring 0,3 mg/l ved nøytral pH.
10 Selv om oppløseligheten av «riluzol» øker under sure betingelser og er omkring 12 mg/l ved pH 1,2, minsker den kjemiske stabiliteten dramatisk. Således er sure oppløsninger for oralt bruk ikke mulige.

Ikke desto mindre er det mulig å fremstille vandige oppløsninger med konsentrasjoner av «riluzol» mellom 0,25 og 10% w/v som ikke bare er teknisk
15 mulige (f.eks. ved å bruke ko-oppløsningsmidler eller solubilisatorer for å øke den vandige oppløselighet av «riluzol»), men også som er fysisk og kjemisk stabile. Disse oppløsninger oppviser imidlertid svært dårlig smakelighet grunnet en vesentlig og vedvarende (som varer i mer enn 20-30 minutter) bedøvende effekt i munnen, noe som er grunnet den iboende egenskapen hos medikamentet i seg
20 selv.

Grunnet sin lipofile karakter og dets lave vannoppløselighet, er riluzol en god kandidat for en suspensjonsformulering.

BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Suspensjoner er dispergerte to-fase-systemer hvor partikler av en fase
25 («innvendig» fase) er dispergert i den andre fase («kontinuerlig» eller «ekstern» fase). Som sådan er de pr definisjon termodynamisk ustabile og har en tendens til å vende tilbake til en energetisk mer stabil tilstand ved f.eks. å undergå aggregering, sedimentering, krystallvekst og kakedannelse.

En suspensjon inneholder faste partikler suspendert i et flytende eller halvfast
30 medium. Etter som suspensjoner er termodynamisk ustabile, har de dispergerte

partikler en tendens til å aggregere og/eller sedimentere for å redusere overflatearealet. For å minimalisere settingen av de dispergerte partikler og for å forhindre kakedannelse av sedimenterte partikler, finnes det to hovedkrav innen suspensjonsformulering. Den vanligste måten er den kontrollerte

5 flokkuleringsmetoden. Flokkulering er prosessen hvor de suspenderte partikler agglomererer for å danne løst strukturerte fnokker som blir holdt sammen i en nettverklignende struktur. Flokkulerte partikler er følgelig svakt bundet. Som sådan dann er de ikke en kake og blir lett resuspendert. Ikke desto mindre kan det ikke bli forutsagt hvilke eksipienter som vil være gunstige for stabilisering av en

10 suspensjon og valg derav er kritisk for den fysiske stabiliteten av en suspensjon.

I foreliggende oppfinnelse har vi overraskende funnet at ved å bruke visse spesifikke eksipienter, blir oralt administrerbare vandige suspensjoner av «riluzol» oppnådd, hvilke har en minimal eller ingen bedøvende effekt i det hele tatt i munnen, noe som således resulterer i forbedret pasientakseptering.

15 Disse vandige suspensjoner er fysisk og kjemisk stabile, hvilket er et essensielt krav til industrielle preparater og distribusjon av de tilsvarende farmasøytiske formuleringer.

På den annen side er disse suspensjoner mulige i et bredt område av riluzol-konsentrasjoner, f.eks. fra 0,1 % til mer enn 15 % (w/v). dette gir leger

20 forskjellige doserings- og administrasjonsregimer, tillater personliggjøring av behandlingen og forbedrer følgelig pasientens akseptering.

Følgelig angår et første aspekt stabile vandige suspensjoner inneholdende «riluzol» med minimal eller ingen bedøvende effekt i munnen. Suspensjonen ifølge foreliggende oppfinnelse blir således fortrinnsvis administrert oralt, men en slik

25 suspensjon kan også enterisk ernæring av disse ALS-pasienter, som, grunnet sin reduserte mobilitet, krever ytterligere ruter for næringsinntak.

Et andre aspekt angår nevnte suspensjoner av «riluzol» for anvendelse ved behandling av ALS.

Et tredje aspekt angår fremgangsmåte(r) for fremstilling av disse suspensjoner av

30 «riluzol».

Følgelig angår den første utførelsesformen av oppfinnelsen en vandig suspensjon i henhold til krav 1.

Foretrukket er mengden av «riluzol» eller nevnte farmasøytisk akseptable salt eller derivat derav fra omkring 0,1 % til omkring 20 % w/v. I en mer foretrukket utførelsesform er «riluzol» til stede i mengder fra omkring 0,2 % til omkring 10 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,3 til omkring 6 % w/v.

For formålene med foreliggende oppfinnelse er uttrykket «w/v» ment å indikere vekten av nevnte forbindelse (i g) med hensyn til volumet av hele suspensjonen (per 100 ml).

Foretrukket bør den gjennomsnittlige partikkelstørrelse av «riluzol» være lavere enn 200 µm. I en mer foretrukket utførelsesform er partikkelstørrelsen fra omkring 75 µm til omkring 25 µm, mer foretrukket fra omkring 50 µm til omkring 10 µm.

For formålene med foreliggende oppfinnelse er uttrykket «fuktende middel» ment å indikere en substans som fremmer tilstrekkelig fukting av et hydrofobt materiale, f.eks. ved å senke den interfasielle spenning og kontaktvinkel mellom faste partikler og flytende vehikkel, som f.eks. beskrevet i Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems, Volum 1, utgitt av H.A. Lieberman, M. M. Rieger og G. S. Banker, 1988 Marcel Dekker, New York og Basel.

I henhold til oppfinnelsen er fuktemiddelet i det minste et overflateaktivt middel, fortrinnsvis valgt fra: anioniske overflateaktive midler, ikke-ioniske overflateaktive midler samt kombinasjoner derav.

Fortrinnsvis er fuktemiddelet til stede i mengder på fra omkring 0,005 % til omkring 2 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,01 % til omkring 0,5 % w/v..

Passende overflateaktive midler for foreliggende oppfinnelse kan være valgt fra karboksylater, naturlige emulgatorer (f.eks. fosfolipider), estere av svovelsyre (f.eks. alkylsulfater), sulfonater, ikke-ioniske etere (f.eks. fettalkohol etoksylater, propoksylerte alkoholer, etoksylerte/propoksylerte blokk-polymerer).

Foretrukket er det overflateaktive middel valgt fra gruppen natriumlaurylsulfat (SLS), dioktyl natrium sulfosuccinat (eller natriumdokusat, DSS), polyoksyetylen lakseroljederivater (solgt under «Cremophor®» varemerke), polyoksyetylen

fetteterer (eller etoksylerte fettalkoholer, solgt under «Volpo®» varemerke) og poloksamerer.

I henhold til en utførelsesform er det anioniske overflateaktive middel valgt fra:

- natriumlaurylsulfat (i mengder fra omkring 0,0001 % til omkring 1 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,0005 til omkring 0,5 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,001 til omkring 0,1 % w/v);

- natriumdokusat (i mengder fra omkring 0,0001 % til omkring 1 % w/v, foretrukket fra omkring 0,0005 til omkring 0,5 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,001 til omkring 0,1 % w/v).

- 10 I henhold til en annen utførelsesform er det ikke-ikoniske overflateaktive middel en polyoksylert olje og/eller en polyetylenglykol (PEG) eter, hvor nevnte ikke-ioniske overflateaktive middel fortrinnsvis er valgt fra:

- polyoksyl 35 lakserolje, så som «Cremophor® EL» eller polyoksyl 40 hydrogenert lakserolje så som «Cremophor RH 40» (i mengder fra omkring 0,01 % til omkring 2 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,05 % til omkring 0,75 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,1 % til omkring 0,3 % w/v);

- PEG 25 cetostearyl eter så som «Volpo CS 25» (i mengder fra omkring 0,01 % til omkring 2 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,05 % til omkring 0,75 %, mer foretrukket fra omkring 0,075 % til omkring 0,3 % w/v);

- 20 • PEG 5 oleyleter, så som «Volpo® N5» (i mengder fra omkring 0,01 % til omkring 2 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,05 til omkring 0,75 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,075 % til omkring 0,3 % w/v).

- 25 Overraskende har foreliggende oppfinnere funnet at etoksylerte fettalkoholer fører til stabile suspensjoner selv ved konsentrasjoner av «riluzol» som er så lave som 0,5 % w/v. Dette er overraskende fordi suspensjoner med konsentrasjoner av det aktive prinsipp lavere enn 1,0 % w/v normalt er vanskelige å oppnå selv med aktive substanser som er forskjellige fra «riluzol».

Følgelig angår en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse stabile suspensjoner av «riluzol» omfattende minst et overflateaktivt middel valgt fra

etoksylerede fettalkoholer og «riluzol» eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og hvori «riluzol» eller nevnte farmasøytisk akseptable salt eller derivat derav foreligger i mengder som er lavere enn 1,0 % w/v, foretrukket fra 0,3 % til 0,8 % w/v.

- 5 På den annen side har foreliggende oppfinnere også overraskende funnet at kombinasjonen av to forskjellige overflateaktive midler, fortrinnsvis et ionisk overflateaktivt middel og et ikke-ionisk overflateaktivt middel, resulterer i en forbedret fysisk stabilitet av suspensjonen. Dette er overraskende fordi et overflateaktivt middel vanligvis virker som et fuktende middel og det er godt etablert at kun minimale mengder av fuktemiddel er nødvendig for å danne en adekvat dispersjon av partiklene. I motsetning til dette kunne det å øke konsentrasjonen av overflateaktivt middel (ved f.eks. å tilsette et andre slikt middel) danne deflokkulering av de dispergerede partikler.

- 15 Oppfinnerne har således funnet at suspensjoner av «riluzol» ved nærvær av to forskjellige overflateaktive midler, fortrinnsvis et ionisk overflateaktivt middel og et ikke-ionisk overflateaktivt middel, har en høy grad av flokkulering, i stedet for å undergå deflokkulering som forventet ved den økede konsentrasjonen av fuktemidlene.

- 20 Ut fra dette angår en foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse stabile sammensetninger av «riluzol» omfattende partikler av «riluzol» eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller derivat derav og minst to overflateaktive midler, fortrinnsvis et ionisk overflateaktivt middel og et ikke-ionisk overflateaktivt middel. Det ioniske overflateaktive middel er fortrinnsvis valgt fra natriumlaurylsulfat og natriumdokusat, mens det ikke-ioniske overflateaktive middel fortrinnsvis er valgt fra polyetylen glykoleter (også kalt etoksylerede fettalkoholer) så som PEG 25 cetostearyleter. Kombinasjonen av to forskjellige overflateaktive midler viser seg å være spesielt foretrukket når «riluzol» eller nevnte farmasøytisk akseptable salt eller derivat derav, blir brukt i mengder som er lavere enn 10 % w/v, fortrinnsvis lavere enn 5 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,3 % til omkring 4,0 % w/v.

- 30 Suspensjonene ifølge foreliggende oppfinnelse innbefatter et suspensjonsmiddel valgt fra smektitt-leirer, mikrokrySTALLinsk cellulose, naturlige gummier eller en blanding derav. Uttrykket «suspenderende middel» er ment å indikere en substans som gir viskositet og/eller virker som beskyttende kolloider, for således å resultere i en stabil suspensjon ved at de forsinker nedsetting og agglomerering av partiklene,

som f.eks. beskrevet i Pharmaceutical Dosage Forms, Disperse Systems, volum 1, utgitt av H. A. Liberman, M. M. Rieger og G. S. Banker, 1988 av Marcel Dekker, New York og Basel.

De foretrukne suspensjonsmidler er valgt fra gruppen smektitt-leirer,
 5 xantangummi, agar-agar, alginater, tragakant-gummi, guar-gummi og andre naturlige gummier, mikrokrySTALLINSK cellulose og dere kombinasjoner.

Smektitt-leirer er ifølge oppfinnelsen fortrinnsvis magnesium aluminium silikat (MAS, solgt under varemerket «Veegum®»).

- 10 • xantangummi (i mengder fra omkring 0,1 % til omkring 3,0 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,15 % til omkring 1,0 % w/v) alene eller i blanding med et annet suspensjonsmiddel valgt fra hydroksypropyl metylcellulose (HMPC), natrium karboksymetylcellulose (NaCMC), metylcellulose (MC) og hydroksyetylcellulose (HEC) (i mengder fra omkring 0,025 % til omkring 4 % w/v);
- 15 • magnesium aluminium silikat, så som «Veegum®» (i mengder fra omkring 0,2 % til omkring 5,0 % w/v, mer foretrukket fra omkring 0,5 til omkring 2,0 % w/v) enten alene eller i blanding med et annet suspensjonsmiddel valgt fra hydroksypropylmetylcellulose (HMPC), natriumkarboksymetylcellulose (NaCMC), metylcellulose (MC) og hydroksyetylcellulose (HEC) i mengder fra omkring 0,025 % til omkring 4 % w/v) eller med xantangummi (i mengder fra omkring 0,025 % til
 20 omkring 1,0 % w/v);
- tragakantgummi (i mengder fra omkring 0,2 % til omkring 5,0 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,5 til omkring 1,5 % w/v).

Hver av disse suspensjonsmidler blir tilsatt i en mengde som er tilstrekkelig til å oppnå en viskositet som er tilstrekkelig høy til å forsinke sedimentering av de
 25 suspenderte partikler, men på samme tid ikke for høy til å gjøre utporsjonering av den flytende dosen vanskelig. Foretrukket er suspensjonsmiddelet ifølge oppfinnelsen til stede i mengder fra omkring 0,1 % til omkring 5 % w/v, fortrinnsvis fra omkring 0,01 % til omkring 2,0 % w/v.

Suspensjonsmidlene oppviser vanligvis plastisk eller pseudoplastisk eller tiksotrop
 30 strømning eller kombinasjoner derav. Dette er viktig for fysisk stabilitet fordi de har relativt høy viskositet under statiske betingelser og følgelig blir sedimentering

reduisert, og strømmer lett ved relativt høye skjærekrefter (f.eks. under omrøring) for således å tillate lett utføring fra flasken eller ampullebeholdere. Viskositeten av disse systemer kan typisk variere fra omkring 200 mPa·sek til omkring 3.000 mPa·sek, avhengig av mengden og fysisk grad av suspensjonsmidlene. Imidlertid

5 er mer viktig enn den absolutte viskositet, lettheten av resuspenderbarhet av systemet ved forsiktig manuell omrøring og den ikke-kakende effekt selv etter lengre lagringsvarighet.

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har også overraskende funnet at spesielle kombinasjoner av minst et overflateaktivt middel og minst et suspensjonsmiddel

10 resulterer i en forbedret fysisk stabilitet, dvs. forbedret flokkulering.

Ut fra dette angår en annen foretrukket utførelsesform av foreliggende oppfinnelse stabile suspensjoner av «riluzol» omfattende minst et overflateaktivt middel valgt fra etoksylerte fettalkoholer og/eller natriumlaurylsulfat, og minst et suspensjonsmiddel valgt fra xantangummi og/eller magnesium aluminium silikat.

15 Suspensjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også innbefatte et preservativ.

Preservativet kan være ethvert farmasøytisk akseptabelt antimikrobielt middel. Foretrukket er det valgt fra gruppen av metylparaben, etylparaben, propylparaben, butylparaben, benzosyre, sorbinsyre, natriumbenzoat, benzylalkohol, fenyletanol, og blandinger derav.

20 I en spesielt foretrukket utførelsesform er preservativet en blanding av metyl- og propylparaben eller benzylalkohol.

Preservativet tilsettes i en mengde som er tilstrekkelig til å oppnå en akseptabel antimikrobiell virkning. Foretrukket foreligger det i mengder fra omkring 0,05 % til omkring 2 % w/v.

25 Suspensjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også innbefatte minst en av de følgende eksipienter i mengder som er kjent av fagpersonen.

- et tetthetsgivende middel (f.eks. sorbitol, xylitol, etc.);
- et søtningsmiddel og/eller smaksstoff;

- en humeaktant/fuktemiddel så som glyserol eller propylenglykol;
- et antiskummiddel (f.eks. simetikon-emulsjon).

Suspensjonene ifølge foreliggende oppfinnelse kan bli fremstilt ved å følge enhver kjent fremgangsmåte ifølge den tidligere teknikk. Foreliggende oppfinnelse
 5 omfatter følgelig enhver fremgangsmåte for fremstilling av suspensjonene av «riluzol» ifølge foreliggende oppfinnelse. I en spesiell utførelsesform kan en suspensjon ifølge foreliggende oppfinnelse bli fremstilt i henhold til de følgende trinn:

A) Fremstilling av den dispergerende vehikkel

10 (a) I en passende beholder (f.eks. kappebærende rustfri ståltank med røreverk) oppløs preservativsystemet i omkring 60-90 % av den totale tilgjengelige mengde av rensset vann under omrøring (og oppvarming om nødvendig).

(b) Tilsett den angitte mengde av suspensjonsmiddel og, gi, under omrøring, materialet den nødvendige tid til å hydrere, dvs. til uniformt å dispergere/oppløse
 15 seg for å gi en kolloidal dispersjon/oppløsning som gir den ønskede viskositet. Dette trinnet kan kreve oppvarming av vehikkelen (f.eks. 40- 90°C) for å lette hydreringsprosessen. I tillegg kan et fuktemiddel (f.eks. glyserol) bli brukt for å lette dispersjonen av suspensjonsmiddelet: en intim og uniform blanding av fuktemiddel og suspensjonsmiddel blir først fremstilt, og som så blir tilsatt til den
 20 vandige vehikkel. Dette letter hydreringsprosessen fordi den intime blanding av den «stive» høymolekylvektspolymer med fuktemiddelet (som er sterkt hydrofilt og vannoppløselig) eksponerer en hydrofil overflate til den vandige vehikkel.

(c) Det tetthetsgivende middel tilsettes tikl dette om ønsket, og blandingen omrøres inntil oppløsning.

25 (d) Bring vehikkelen til romtemperatur (om nødvendig).

I henhold til en alternativ utførelsesform kan rekkefølgen av fase (b) og (c) byttes om (dvs. hydreringen av suspensjonsmiddelet kan bli utført i den vandige vehikkel som også inneholder det tetthetsgivende middel).

B) Pre-dispergering (fukting) av "riluzol"

- (e) tilsett i en passende beholder omkring 5 – 30 % av den totale tilgjengelige mengde av rensset vann og disperger under omrøring anti-skummiddelet, tilsett derpå under omrøring fuktemiddelet/midlene og fortsett omrøring inntil oppløst eller grundig dispergert; tilsett så den foreskrevne mengde av "riluzol" og omrør til
- 5 en homogen, klumpfri oppslemming er dannet.

C) Fremstilling av sluttsuspensjonen

- (f) tilsett "riluzol" fodispersjonen til dispergeringsvehikkelen under kraftig omrøring, og forsett omrøring inntil en homogen dispersjon er oppnådd.
- (g) tilsett sotestoffet/ene og/eller smaksstoffet/ene, om ønsket, under omrøring.
- 10 (h) tilsett rensset vann q.s. til sluttvolumet og rør om.
- (i) homogeniser sluttsuspensjonen via en passende homogenisator (for eksempel kolloid kvern, stempeltype, ultraturrax-type, etc.)
- (j) fordel det foreskrevne suspensjonsvolum i individuelle primærbeholdere (glass eller plast) og sett på lokk.
- 15 I henhold til en alternativ utførelsesform kan hele vehikkelen bli preparert (dvs. den vandige vehikkel inneholdende alle komponenter bortsett fra "riluzol") og den aktive bestanddel så tilsatt sakte til vehikkelen under omrøring.

Mulige farmasøytiske suspensjoner ifølge oppfinnelsen er gitt i de medfølgende eksempler som imidlertid kun er ment å illustrere og ikke begrense oppfinnelsen.

20 EKSEMPLER

For formålene med foreliggende oppfinnelse ble stabiliteten av flytende sammensetninger av "riluzol" med eksipienter av forskjellig kjemisk natur, benyttet alene eller i kombinasjon, målt.

- Suspensjonene ble fremstilt som angitt ovenfor ved å bruke en ultraturrax-type
- 25 homogenisator.

Den fysiske stabiliteten av suspensjonene ble funnet med de følgende teknikker: utseende (md visuell inspeksjon), grad av flokkulering [ved å bestemme sedimentasjonsvolumet, F , definert som forholdet av det endelige, eller sluttlige, volum (eller høyde) av sediment, V_u (eller H_u) mot originalvolumet (eller høyden) av suspensjonen, V_0 (eller H_0) for setting, slik at $F = V_u/V_0$ (eller H_u/H_0); optisk mikroskopi (for å bestemme partikkelstørrelsesfordeling og bestemme hvorvidt krystallvekst ville inntreffe), resuspenderbarhet (ved forsiktig manuell risting); viskositet (ved hjelp av et rotasjonsrheometer). Den kjemiske stabilitet av suspensjoner ble funnet ved hjelp av en spesifikk og stabilitetsindikerende HPLC-metode.

De følgende eksempler er ment å illustrere omfanget av foreliggende oppfinnelse i alle dens aspekter, men ikke å begrense den til disse.

Eksempel 1:

Oral Suspensjon – "Riluzol" 5,5% (w/v)

15	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	55
	Metylparaben	1,485
	Propylparaben	0,165
	Sukrose	440
20	Glyserol	27,5
	Tragakantgummi	3,3
	Natriumlaurylsulfat	1,65
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Fremstillingsmetode:

- 25 (a) Plasser omkring 60-90 % av den total tilgjengelige mengde av renset vann i en passende rustfri stålbeholder med kappe med røreverk og varm opp til omkring 70°-90°C. Tilsett preservativsystemet (metylparaben og propylparaben) og rør om til oppløst.
- (b) Under opprettholdelse av temperaturen ved 70°-90°C, tilsett under omrøring tragakantgummi, på forhånd holdt sterkt dispergert i den foreskrevne mengde av glyserol. La gummien hydrere inntil et homogent system blir oppnådd.
- 30

- (c) Tilsett den foreskrevne mengde av sukrose, og forsett omrøring ved 70°-90°C inntil oppløst.
- (d) Bring vehikkelen til romtemperatur under omrøring.
- (e) I en separat egnet beholder fremstill pre-dispersjonen av "riluzol": I
 5 omkring 5-30 % av den totale tilgjengelige mengde av rensset vann tilsett under omrøring den foreskrevne mengde av natriumlaurylsulfat, inntil oppløst, tilsett derpå den foreskrevne mengde "riluzol" under omrøring og fortsett omrøring inntil en homogen, klump-fri oppslemming blir dannet.
- (f) Tilsett "riluzol" pre-dispersjonen til vehikkelen under kraftig omrøring, og
 10 fortsett omrøring inntil en homogen dispersjon blir oppnådd.
- (g) Tilsett rensset vann q.s. til sluttvolumet og rør om.
- (h) Homogeniser sluttsuspensjonen gjennom en passende homogenisator (for eksempel kolloid kvern, stempeltype, ultraturrax-type, etc.).
- (i) Fordel det foreskrevne volum av suspensjonen til individuelle
 15 primærbeholdere (glass eller plast) og sett på kork.

Stabilitet: Denne formulering viste seg å være fysisk og kjemisk stabili minst 1 måned ved 40°C.

Eksempel 2:

Oral suspensjon – "Riluzol" 5,5 % (w/v)

20	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	55
	Metylparaben	1,485
	Propylparaben	0,165
	Sukrose	440
25	Xantan-gummi	2,75
	HPMC	2,75
	Natriumlurylsulfat	0,55
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen viste seg å være fysisk stabil i minst 1 uke ved 40°C.

Eksempel 3:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,75 % (w/v)

5	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	27,5
	Natriumbenzoat	1,1
	Natriumsakkarin	1,1
	Xantan-gummi	2,75
10	HPMC	2,75
	Natriumlaurylsulfat	0,11
	Natriumdokusat	0,275
	Simetikon-emulsjon	0,11
	Renset vann	q.s. til 1 ml
15	Stabilitet: Denne formuleringen viste seg å være fysisk og kjemisk stabil i minst 1 uke ved 40°C.	

Eksempel 4:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,75 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
20	"Riluzol"	27,5
	Metylparaben	1,485
	Propylparaben	0,165
	Sorbitol	440
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum® K")	11
25	NaCMC	2,2
	Natriumlurylsulfat	0,11
	PEG 25 cetostaryleter("Volpo® CS 25")	0,11
	Simetikon-emulsjon	0,11
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen viste seg å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 uke ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 5:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,5 % (w/v)

5	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	25
	Metylparaben	1,35
	Propylparaben	0,15
	Sorbitol	400
10	Magnesiumaluminiumstearat ("Veegum® K")	10
	Xantan-gummi	1
	Natriumlurysulfat	0,1
	PEG 25 cetostearylester ("Volpol®" CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033
15	Natriumsakkarin	1
	Mintsmak	10
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

20 Eksempel 6:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,5 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	25
	Metylparaben	1,35
25	Propylparaben	0,15
	Sorbitol	400
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	10
	Xantan-gummi	1
	Natriumlaurylsulfat	0,1
30	PEG 25 cetostearylester ("Volpo®" CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033

15

Natriumsakkarin	1
Mintsmak	10
Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1
5 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 7:

Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	5
10	Metylparaben	1,35
	Propylparaben	0,15
	Sorbitol	400
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	10
	Xantan-gummi	1
15	Natriumlurysulfat	0,02
	PEG 25 cetostearylester ("Volpo® CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033
	Natriumsakkarin	1
	Mintsmak	10
20	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1
måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 8:

Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
25	"Riluzol"	5
	Metylparaben	1,35
	Propylparaben	0,15
	Sorbitol	400
30	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" K)	10

16

	Xantan-gummi	1
	Natriumlurysulfat	0,02
	PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033
5	Natriumsakkarin	1
	Mintsmak	10
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

10 **Eksempel 9:**

Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	5
	Sorbitol	400
15	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	10
	Xantan-gummi	1
	Natriumlurysulfat	0,02
	PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033
20	Natriumsakkarin	1
	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 10:

25 **Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)**

	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	5
	Sorbitol	400
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	15
30	Xantan-gummi	1

17

	Natriumlurylsulfat	0,02
	PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	1
	Simetikon-mulsjon	0,033
	Natriumsakkarin	1
5	Renset vann	q.s. til 1 ml

Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 11:

Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)

10	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	5
	Sorbitol	400
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	10
	Xantan-gummi	1,5
15	Natriumlurylsulfat	0,02
	PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	1
	Simetikon-emulsjon	0,033
	Natriumsakkarin	1
	Renset vann	q.s. til 1 ml

20 Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 12:

Oral suspensjon – "Riluzol" 0,5 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
25	"Riluzol"	5
	Sorbitol	400
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" HV)	10
	Xantan-gummi	1
	Natriumlurylsulfat	0,02
30	PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	1

18

Simetikon-emulsjon	0,033
Natriumsakkarin	1
Benzylalkohol	5
Renset vann	q.s. til 1 ml

- 5 Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 13:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,75 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
10	"Riluzol"	27,5
	Natriumbenzoat	1,1
	Natriumsakkarin	1,1
	Xantan-gummi	2,75
	HPMC	2,75
15	Natriumlurysulfat	0,11
	Natriumdokusat	0,275
	Simetikon-emulsjon	0,11
	Renset vann	q.s. til 1 ml

- 20 Stabilitet: Denne formuleringen viste seg å være fysisk og kjemisk stabil i minst 1 uke ved 40°C.

Eksempel 14:

Oral suspensjon – "Riluzol" 2,75 % (w/v)

	Bestanddel	Mengde (mg)
	"Riluzol"	27,5
25	Metylparaben	1,485
	Propylparaben	0,165
	Sorbitol	440
	Magnesiumaluminiumsilikat ("Veegum®" K)	11
	NaCMC	2,2
30	Natriumlurysulfat	0,11

PEG 25 cetostearyleter ("Volpo®" CS 25)	0,11
Simetikon-emulsjon	0,11
Renset vann	q.s. til 1 ml

5 Stabilitet: Denne formuleringen ble funnet å være kjemisk og fysisk stabil i minst 1 måned ved 40°C/75% R.H.

Eksempel 15:

Smakeligheten av "riluzol"-suspensjoner (eksempler 6 og 7) bl vurdert mot "riluzol" vandige oppløsninger inneholdende parabener, mintsma og polyoksyetylen lakserolje-derivat ("Cromophor®" RH40) som solubilisator. Placebo ble også
10 inkludert i studien med sammensetningen fra eksempel 7, bortsett fra for "riluzol".

Prøver av hver sammensetning ble blind-vurdert av tre forskere (heri referert til som «panelister») i henhold til den følgende overkrysningsprotokoll:

- Prøver ble fremstilt av en uavhengig forsker, og således visste ikke panelistene hva de ble spurt om å smake på.
- 15 - Hver panelist ble gitt 2 ml eller 10 ml av testproduktet (tilsvarende 50 mg «riluzol»). Det administrerte volum ble skylt i munnen i omkring 5 sekunder og derpå spyttet ut.
- En første vurdering ble foretatt under skyllingen basert på den generelle «munnfølelse» (dvs. attributter så som søthet, bitterhet, astringent, etc.). En
20 evaluering av ettersmaken ble så foretatt basert på munnfølelse, munnirritasjon og bedøvende effekter. En tilfeldig firepunkts-skala ble benyttet (0 til 3), med «0» i betydningen ingen bedøvende effekt og hvor «3» indikerer den sterkeste bedøvende effekt. Tiden som var nødvendig for den bedøvende effekt å forsvinne ble nedtegnet.
- 25 - Panelister ble ikke tillatt å bruke vann fra springen for å rense munnen i minst 30 minutter etter å ha spyttet ut prøven.
- En 1 times utvaskningsperiode ble gitt mellom prøvene. Ikke mer enn 4 prøver per dag ble vurdert av hver panelist.

Resultater fra studien kan bli oppsummert som følger:

- 2,5% «riluzol»-suspensjon: god generell munnfølelse, mild munnirritasjon, mild bedøvende effekt som varte i omkring 15 minutter.
- 2,5% «riluzol»-oppløsning: dårlig generell munnfølelse med stor
5 munnirritasjon, brenning på leppene og bedøvende effekt (nivå 3) vedvarende i minst 20-30 minutter opp til et maksimum på 60 minutter (i ett tilfelle).
- 0,5% «riluzol»-suspensjon: god generell munnfølelse, ingen munnirritasjon, meget mild til ingen bedøvende effekt (nivå 0-1). I to tilfeller kunne panelistene ikke skjelle den fra placebo.
- 10 - 0,5% «riluzol»-oppløsning: god generell munnfølelse, mild munnirritasjon og bedøvende effekt (nivå 2) vedvarende i minst 15-20 minutter.
- Placebo: god generell munnfølelse, ingen bedøvende effekt (nivå 0).

Disse resultater representerer en overraskende gunstig smakelighetsprofil for sammensetningene ifølge oppfinnelsen i forhold til «riluzol»-oppløsning, noe som
15 indikerer et vesentlig fremskritt innen faget, spesielt med hensyn til å fremskaffe en effektiv behandling for amyloτροφisk lateral sklerose med potensiale for en høy grad av pasientaksept.

Eksempel 16: Sammenligningseksempel

Smakbarhet av «riluzol»-suspensjon fra eksempel 11 ble vurdert mot fire
20 forskjellige vandige «riluzol»-suspensjoner (A-D) inneholdende samme «riluzol»-konsentrasjon (0,5%).

Sammensetningen av nevnte vandige «riluzol»-oppløsninger er angitt nedenfor:

- A) «riluzol» suspendert i vann;
- B) «riluzol» suspendert i vann inneholdende 1% natriumkarboksymetylcellulose
25 (NaCMC);
- C) «riluzol» suspendert i vann inneholdende 0,5% av metylcellulose (MC); og

D) en suspensjon som beskrevet i eksempel 11 hvor magnesiumaluminiumsilikat og xantan-gummi er skiftet ut med 1% natriumkarboksymetylcellulose (NaCMC).

Prøver på hver suspensjon ble vurdert i blinde av tre forskere (heri referert til som
5 «panelister») i henhold til samme overkrysningsprotokoll angitt i eksempel 15.

Resultater fra studien kan bli oppsummert som følger:

- Eksempel 11: God generell munnfølelse, ingen munnirritasjon, svært mild eller ingen bedøvende effekt (nivå 0-1).
- Suspensjon A): Dårlig generell munnfølelse med stor munnirritasjon,
10 bedøvende effekt (nivå 2-3) som vedvarte i 30-40 minutter.
- Suspensjon B): Dårlig generell munnfølelse, mild munnirritasjon og vesentlig bedøvende effekt (nivå 2-3) som vedvarte i 30-40 minutter.
- Suspensjon C): Dårlig generell munnfølelse, mild munnirritasjon og bedøvende effekt (nivå 2-3) som vedvarte i 30-40 minutter.
- 15 - Suspensjon D): God generell munnfølelse, mild munnirritasjon, brenning på leppene og bedøvende effekt (nivå 2-3) som vedvarte i 30-40 minutter.

Disse resultater representerer en overraskende gunstig smakbarhetsprofil for suspensjonen ifølge oppfinnelsen i forhold til de forskjellige fire «riluzol»-suspensjoner, noe som indikerer et vesentlig fremskritt innen faget, spesielt for
20 fremskaffelse av en effektiv behandling av amyloτροφisk lateral sklerose med potensiale for en høy grad av pasientaksept.

Videre viste ingen av de fire følge-suspensjoner tilstrekkelig fysisk stabilitet for et industrielt preparat.

P a t e n t k r a v

1. Vandig suspensjon som omfatter «riluzol» eller et farmasøytisk salt derav, minst et overflateaktivt middel og minst et suspensjonsmiddel, hvor nevnte overflateaktive middel er valgt fra anioniske overflateaktive midler, ikke-ioniske
5 overflateaktive midler eller en blanding derav, og nevnte suspensjonsmiddel er valgt fra smektittleirer, mikrokrystallinsk cellulose, naturlige gummier eller en blanding derav.
2. Suspensjon ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at de naturlige gummier er valgt fra xantangummi,
10 tragakantgummi, guar gummi, agar-agar, alginater eller en blanding derav.
3. Suspensjon ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte smektittleire er magnesium aluminium silikat.
4. Suspensjon ifølge krav 1,
15 k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte suspensjonsmiddel er til stede i mengder fra 0,1% til 5% w/v, fortrinnsvis fra 0,01 til 2,0% w/v.
5. Suspensjon ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at «riluzol» eller nevnte farmasøytiske salt derav foreligger i mengder fra 0,1% til 20% w/v, fortrinnsvis fra 0,2% til 10% w/v, mer
20 foretrukket fra 0,3% til 6% w/v.
6. Suspensjon ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at «riluzol» eller nevnte farmasøytiske salt derav foreligger i partikkelform.
7. Suspensjon ifølge krav 6,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at den gjennomsnittlige partikkelstørrelse av «riluzol» eller nevnte farmasøytiske salt derav er mindre enn 200 µm.
8. Suspensjon ifølge krav 7,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte gjennomsnittlige partikkelstørrelse er fra 75 µm til 25 µm, mer foretrukket fra 50 µm til 10 µm.

9. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte overflateaktive middel er til stede i
mengder fra 0,005% til 2% w/v, fortrinnsvis fra 0,01% til 0,5% w/v.
10. Suspensjon ifølge krav 1,
5 karakterisert ved at nevnte overflateaktive middel er valgt fra
karboksylater, naturlige emulgatorer, estere av svovelsyre, sulfonater og/eller ikke-
ioniske etere.
11. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte overflateaktive middel er valgt fra
10 natriumlaurylsulfat, dioktyl natrium sulfosuccinat (natriumdokusat), polyoksyetylen
lakserolje, polyoksyetylen fetttestere og/eller poloksamerer.
12. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte anioniske overflateaktive middel er valgt
fra natriumlaurylsulfat (i mengder fra 0,0001% til 1% w/v, fortrinnsvis fra 0,005 til
15 0,5% w/v, mer foretrukket fra 0,001 til 0,1% w/v) og/eller natriumdokusat (i
mengder fra 0,0001% til 1% w/v, fortrinnsvis fra 0,0005 til 0,5% w/v, mer
foretrukket fra 0,001 til 0,1% w/v).
13. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte ikke-ioniske overflateaktive middel er en
20 polyoksyliert olje og/eller polyetylenglykoleter.
14. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte overflateaktive middel er etoksylerede
fettalkoholer.
15. Suspensjon ifølge krav 14,
25 karakterisert ved at «riluzol» eller nevnte farmasøytisk akseptable salt
derav foreligger i mengder som er lavere enn 1,0% w/v, fortrinnsvis fra 0,3% til
0,8% w/v.
16. Suspensjon ifølge krav 1,
karakterisert ved at nevnte overflateaktive middel består av to
30 forskjellige overflateaktive midler, fortrinnsvis et anionisk overflateaktivt middel og
et ikke-ionisk overflateaktivt middel.

17. Suspensjon ifølge krav 15,
k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte anioniske overflateaktive middel er valgt
fra natrium lauryl sulfat og natrium dokusat og nevnte ikke-ioniske overflateaktive
middel er valgt fra polyetylenglykol etere så som PEG 25 cetostearyleter.
- 5 18. Suspensjon ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at «riluzol» eller nevnte farmasøytisk akseptable salt
derav foreligger i mengder som er lavere enn 10% w/v, fortrinnsvis lavere enn 5%
w/v, mer foretrukket fra 0,3% til 4,0% w/v.
- 10 19. Suspensjon ifølge ethvert av de foregående krav, for anvendelse ved
behandling av amyloτροφisk latreal sklerose,