



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial.

(21) PI 0713694-3 A2



(22) Data de Depósito: 12/06/2007
(43) Data da Publicação: 30/10/2012
(RPI 2182)

(51) Int.CI.:
A61K 31/47
A01N 43/42

(54) Título: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EMBALAGENS VEDADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E PARA ALIVIAR UM SINTOMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA

(30) Prioridade Unionista: 12/06/2006 US 60/813247

(73) Titular(es): Teva Pharmaceuticals Industries Ltd

(72) Inventor(es): Adrian Gilbert, Daniella Licht, Shulamit Patashnik

(74) Procurador(es): Momsen , Leonardos & CIA

(86) Pedido Internacional: PCT US2007013721 de
12/06/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2007/146248de
21/12/2007

(57) Resumo: COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EMBALAGEM VEDADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E PARA ALIVIAR UM SINTOMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA. A invenção refere-se a uma composição farmacêutica compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro- 4-hidróxi-5-cloro-metil -2-oxo-quinolina-3-carboxamida,N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EMBALAGEM VEDADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E PARA ALIVIAR UM SINTOMA 5 DE ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

Em todo este pedido é feita referência a várias publicações, pedidos de patente publicados, e patentes. As descrições destes documentos 10 em suas totalidades são por meio deste incorporadas como referências neste pedido com o objetivo de descrever mais completamente o estado da técnica ao qual esta invenção pertence.

Fundamentos da invenção

Laquinimode é um composto que tem sido mostrado em ser 15 efetivo no modelo de encefalomielite autoimune experimental aguda (aEAE) (Patente U.S. No. 6.077.851). Seu nome químico é N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida, e seu número de Registro Químico é 248281-84-7. Os processos de síntese de laquinimode e a preparação de seu sal de sódio são mostrados em Patente 20 U.S. No. 6.077.851. Um processo de síntese adicional de laquinimode é mostrado em Patente U.S. No. 6.875.869.

Composições farmacêuticas compreendendo laquinimode sódio são mostradas em Publicação de Pedido Internacional PCT de No. WO 2005/074899.

Sumário da invenção

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

A presente invenção também proporciona uma embalagem vedada compreendendo a composição farmacêutica aqui descrita.

A presente invenção também proporciona uma embalagem vedada contendo uma composição farmacêutica compreendendo N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo que a embalagem vedada tem uma permeabilidade à umidade de não maior do que 15 mg/dia por litro.

A presente invenção também proporciona um método de tratar um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla compreendendo administrar ao indivíduo a composição farmacêutica a fim de tratar deste modo o indivíduo.

A presente invenção também proporciona um método de aliviar um sintoma de esclerose múltipla em um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla compreendendo administrar ao indivíduo a composição farmacêutica aliviando deste modo o sintoma de esclerose múltipla no indivíduo.

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica para uso no tratamento de, ou no alívio de sintomas de, uma forma de esclerose múltipla.

Descrição detalhada da invenção

A presente invenção proporciona uma composição farmacêutica compreendendo N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em uma modalidade da composição farmacêutica a N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

Em outra modalidade da composição farmacêutica, o sal

farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida é um sal de lítio, é um sal de sódio ou é um sal de cálcio.

Em outra modalidade da composição farmacêutica, o sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida é N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida sódica.

Em uma modalidade, a composição farmacêutica está na forma sólida.

Em outra modalidade da composição farmacêutica a razão em peso de N-metil-glucamina para o sal farmacêutico de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está entre 13 a 1 e 15 a 1, ou entre 13 a 1 e 18 a 1,0

Em ainda outra modalidade, a composição farmacêutica, compreende adicionalmente um lubrificante. Lubrificantes podem ser selecionados de estearato de magnésio, estearil-fumarato de sódio, talco e óleo vegetal hidrogenado.

Em ainda outra modalidade da composição farmacêutica, o lubrificante é estearil-fumarato de sódio.

Em ainda outra modalidade da composição farmacêutica, a razão em peso de estearil-fumarato de sódio para o sal farmaceiticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está entre 9 a 1 e 7 a 1.

Em uma outra modalidade, a composição farmacêutica, compreende um sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3- carboxamida, manitol, N-metil-glucamina e estearil-fumarato de sódio.

Em ainda uma outra modalidade, a composição farmacêutica compreende, em peso total da composição farmacêutica, 0,2% de sal

farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida, 95,6% de manitol, 3,2% de N-metil-glucamina, e 1,0% de estearil-fumarato de sódio.

A invenção também proporciona uma composição farmacêutica caracterizada pelo fato de que 1,0% ou menos de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou de seu sal farmaceuticamente aceitável se degrada sob exposição a uma solução de H₂O₂ 0,15% por 40 minutos. Esta composição farmacêutica também pode ser caracterizada pelo fato de que menos do que 0-9%, 0,8%, 0,7% ..., ou 10 0,1% de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou de seu sal farmaceuticamente aceitável se degrada sob exposição a uma solução de H₂O₂ 0,15% por 40 minutos.

A invenção também proporciona um processo de preparar a composição farmacêutica compreendendo obter N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável, e granular a N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável por um processo de granulação a úmido.

A presente invenção também proporciona uma embalagem vedada compreendendo a composição farmacêutica aqui descrita.

Em uma modalidade, a embalagem vedada adicionalmente comprehende um dessecante. Dessecantes podem ser selecionados de perclorato de magnésio, cloreto de cálcio, gel de sílica, sulfato de cálcio, alumina ativada e peneira molecular.

Em outra modalidade da embalagem vedada, o dessecante é gel de sílica.

Em ainda outra modalidade da embalagem vedada de qualquer

uma das reivindicações 13-15, que após armazenagem a 40°C e em uma umidade relativa de 75% por 3 meses contém menos do que 3% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio. Esta embalagem vedada também pode ser caracterizada pelo fato de que contém menos do que 5 2,9%, 2,8%, 2,7% ..., ou 0,1% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

A presente invenção também proporciona uma embalagem vedada contendo uma composição farmacêutica compreendendo N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida 10 ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo que a embalagem vedada tem uma permeabilidade à umidade de não maior do que 15 mg/dia por litro.

Em uma modalidade, a embalagem vedada é uma cartela tipo bolha na qual a permeabilidade máxima à umidade da cartela tipo bolha é não 15 maior do que 0,005 mg/dia.

Em outra modalidade, a embalagem vedada é uma garrafa. Em outra modalidade, a garrafa é fechada com um revestimento por indução de calor.

Em outra modalidade da embalagem vedada, o veículo 20 farmaceuticamente aceitável é um agente alcalino.

Em outra modalidade, a embalagem vedada adicionalmente compreende um lubrificante.

Em outra modalidade da embalagem vedada, o lubrificante é estearil-fumarato de sódio.

25 Em outra modalidade da embalagem vedada, após exposição da embalagem vedada a uma temperatura de 40°C e uma umidade relativa de 75% por 3 meses a embalagem vedada contém menos do que 3% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio. Esta embalagem vedada também pode ser caracterizada pelo fato de que contém menos do que

2,9%, 2,8%, 2,7% ..., ou 0,1% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

Em outra modalidade da embalagem vedada, que após exposição da embalagem vedada a uma temperatura de 40°C e uma umidade relativa de 75% por 3 meses a embalagem vedada contém menos do que 1% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio. Esta embalagem vedada também pode ser caracterizada pelo fato de que contém menos do que 0,9%, 0,8%, 0,7% ..., ou 0,1% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

Em outra modalidade, a embalagem vedada compreende uma garrafa de HDPE.

Em outra modalidade, a embalagem vedada adicionalmente compreende um dessecante.

Em outra modalidade da embalagem vedada, o dessecante é gel de sílica.

A presente invenção também proporciona um método de tratar um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla compreendendo administrar ao indivíduo a composição farmacêutica a fim de tratar deste modo o indivíduo aqui descrito.

A presente invenção também proporciona um método de aliviar um sintoma de esclerose múltipla em um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla compreendendo administrar ao indivíduo a composição farmacêutica aqui descrita aliviando deste modo o sintoma de esclerose múltipla no indivíduo.

A presente invenção também proporciona uma composição farmacêutica aqui descrita para uso no tratamento de, ou no alívio de sintomas de, uma forma de esclerose múltipla.

A presente invenção também proporciona o uso da composição farmacêutica para a manufatura de um medicamento para tratar,

ou aliviar um sintoma de, uma forma de esclerose múltipla.

Um sal farmaceuticamente aceitável de laquinimode como usado neste pedido inclui lítio, sódio, potássio, magnésio, cálcio, manganês, cobre, zinco, alumínio e ferro.

5 Um "agente alcalino" é qualquer excipiente farmaceuticamente aceitável que eleva o pH da composição farmacêutica na qual é usado. Se a composição farmacêutica está na forma sólida, seu pH pode ser medido pela dissolução dela em uma quantidade de água por quantidade de composição, e então medindo o pH usando métodos convencionais, e.g., por dissolução de 2
10 g de composição em 4 g de água deionizada, e então medindo o pH da pasta fluida resultante.

15 1-Desóxi-1-(metil-amino)-D-glucitol, também conhecido como N-metil-glucamina ou meglumina, é preparado a partir de D-glicose e metil-amina (Merck Index, 12th ed. (1996), página 1038). Meglumina forma sais com ácidos e complexa com metais. Id.

Esclerose múltipla é uma doença inflamatória crônica do CNS caracterizada patologicamente pela desmielinação no cérebro e na medula espinhal. Há cinco formas de esclerose múltipla: 1) esclerose múltipla benigna; 2) esclerose múltipla remitente-recorrente (RR-MS); 3) esclerose múltipla progressiva secundária (SP-MS); 4) esclerose múltipla progressiva primária (PP-MS); e 5) esclerose múltipla recorrente progressiva (PR-MS). Sintomas de esclerose múltipla incluem a freqüência de recidivas, a freqüência de exacerbação clínica, ou o acúmulo de incapacidade física.

Detalhes experimentais

25 Exemplo 1: Cápsulas de laquinimode sódio compreendendo carbonato de sódio

Foram preparadas cápsulas que correspondiam 0,3 mg de laquinimode ácida (LA) por cápsula e 0,6 mg de laquinimode ácida por cápsula usando os seguintes excipientes como mostrado em Tabela 1:

Tabela 1

Componente	0,3 mg LA/ cápsula	0,6 mg LA/ cápsula
Laquinimode sódio	0,32	0,64
Manitol USP	151,08	302,16
Carbonato de sódio anidro USP	4,55	9,10
Estearil-fumarato de sódio NF	1,6	3,2
Peso Total	157,55	315,1

As cápsulas foram preparadas usando o seguinte método:

1. Manitol e 99% do carbonato de sódio anidro desejado total foram adicionados em um misturador granular de cisalhamento alto e foram misturados por 30 segundos.

2. Uma solução de laquinimode sódio, 1% do carbonato de sódio anidro desejado total e água purificada foi preparada em um misturador até dissolvido.

3. A solução de etapa 2 foi adicionada no conteúdo do misturador granular de cisalhamento alto de etapa 1 e foi misturada para formar um granulado adequado.

4. O granulado foi seco em um secador de leito fluidizado com a temperatura de ar de entrada de 50°C e temperatura de ar de saída de 40°C.

5. O granulado seco foi moído usando uma tela de 0,8 mm, e misturado com estearil-fumarato de sódio.

6. Cápsulas de gelatina dura de tamanho 1 (volume de 0,5 mL) foram cheias com a mistura de etapa 5 para a dose de 0,6 mg de laquinimode ácida e cápsulas de gelatina dura de tamanho 3 (volume de 0,3 mL) foram cheias com a mistura de etapa 5 para a dose de 0,3 mg de laquinimode ácida.

Exemplo 2: Cápsulas de laquinimode sódio compreendendo meglumina

Foram preparadas cápsulas que correspondiam 0,3 mg de laquinimode ácida (LA) por cápsula e 0,6 mg de laquinimode ácida por cápsula usando os seguintes excipientes como mostrado em Tabela 2:

Tabela 2

Componente	0,3 mg LA/ cápsula	0,6 mg LA/ cápsula
Laquinimode sódio	0,32	0,64
Manitol USP	151,08	302,16
Meglumina USP	5,0	10,0
Estearil-fumarato de sódio NF	1,6	3,2
Peso Total	158	316

As cápsulas foram preparadas usando o seguinte método:

1. Manitol e 90% da meglumina desejada total foram adicionados em um misturador granular de cisalhamento alto e foram misturados por 30 segundos.

2. Uma solução de laquinimode sódio, 10% da meglumina desejada total e água purificada foi preparada em um misturador até dissolvido.

3. A solução de etapa 2 foi adicionada no conteúdo do misturador granular de cisalhamento alto de etapa 1 e misturada para formar um granulado adequado.

4. O granulado foi seco em um secador de leito fluidizado com a temperatura de ar de entrada de 50°C e temperatura de ar de saída de 40°C.

5. O granulado seco foi moído usando uma tela de 0,8 mm, e misturado com estearil-fumarato de sódio.

6. Cápsulas de gelatina dura de tamanho 1 (volume de 0,5 mL) foram cheias com a mistura de etapa 5 para a dose de 0,6 mg de laquinimode ácida e cápsulas de gelatina dura de tamanho 3 (volume de 0,3 mL) foram cheias com a mistura de etapa 5 para a dose de 0,3 mg de laquinimode ácida.

Exemplo 3a: Teste de permeabilidade da embalagem ao vapor de água

Os seguintes recipientes foram testados:

A. Recipientes redondos de polietileno de densidade alta (HDPE) de 40 mL (40 cm³ W/M Rd, fabricados por Drug Plastics & Glass Co., Lote 009213) vedados com tampas de 33 mm com revestimentos de

alumínio por calor de indução (CL, Argus-Loc, 33 mm, 400, branco, 0,020" WLP/SG-529 Top Tab "E.O.S." Red fabricado por Owens-Brockway Plastics Brookville, PA)

B. Embalagem tipo bolha usando Alumínio macio (espessura da tira fina de Alumínio de 45 micrômetros, mole, lisa, laminada com laca lateral fosca para um filme de OPA de 25 micrômetros, laminada com laca lateral brilhante para um filme de PVC de 60 micrômetros fabricado por Alcan, Singen, Alemanha) com prata alumínio (bobina de folha de bolha: 151 mm, laca de forno LD2000, folha dura de alumínio, revestimento vedado por calor LX4DP, fabricado por Hueck Folien Pirkmuhle.)

C. Recipientes de HDPE de 50 mL (DUMA® fabricado por Superfos Pharma Pack, Vaelose, Dinamarca. No. do Artigo 035050300) vedados com tampas de polipropileno (28 mm com 2g de gel de sílica fabricado por Superfos Pharma Pack, Vaelose, Dinamarca. No. do Artigo 02829D-300T.)

D. Recipientes de HDPE de 30 mL (fabricados por Quality Container, Ypsilanti, MI. Item No. W.0030B33400WH09T) vedados com tampas resistentes a crianças (33mm) (33 mm Saf-Cap IIIA com revestimento primário de polyex e polpa, e revestimento secundário de Adesivo Sensível à Pressão de Tipo Eva Wax 0,002" PS-22 Revestido sobre um Tekni-Foam Printed "SFYP", fabricado por Van Blarcom, Closures, Inc. Brooklyn, NY.) .

Recipientes A, C e D

A permeabilidade à umidade dos recipientes A, C e D foi medida de acordo com a United States Pharmacopoeia, 29th edition, U.S. Pharmacopoeia <671> (Recipientes de multi-unidades para cápsulas e tabletes) como segue:

Preparação de dessecante: uma quantidade de cloreto de cálcio anidro de malha 4 a 8, foi posicionada em um recipiente raso, tomando o cuidado para excluir qualquer pó fino, então foi seca 110°C por 1 hora, e

esfriada em um dessecador.

Procedimento: 12 recipientes de tamanho e tipo uniformes foram selecionados, as superfícies de vedação foram limpas com um pano livre de fiapos, e cada recipiente foi fechado e aberto 30 vezes. O fechamento 5 foi aplicado firme e uniformemente cada vez que o recipiente era fechado. Recipientes de tampa rosqueada foram fechados com um torque que estava dentro da faixa de hermeticidade especificada em Tabela 3. Dessecante foi adicionado em 10 dos recipientes, chamados de Recipientes de Teste, 10 enchendo cada um até dentro de 13 mm a partir do fechamento. Cada um foi fechado imediatamente após adição de dessecante, aplicando torque designado em Tabela 3. Em cada um dos 2 recipientes restantes, chamados de Controles, adicionar um número suficiente de glóbulos de vidro para alcançar 15 um peso de aproximadamente igual àquele de cada um dos Recipientes de Teste, e fechar, aplicando o torque designado em Tabela 3 quando se fecham os recipientes de tampa rosqueada. O peso dos recipientes individuais assim preparados foi registrado com precisão de mg; e armazenado em umidade relativa de $75\% \pm 3\%$ e em uma temperatura $23^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$. Após 336 horas ± 1 hora (14 dias), o peso dos recipientes individuais foi registrado na mesma maneira. 5 Recipientes vazios de mesmos tipo e tamanho que os dos 20 recipientes sob teste foram completamente cheios com água e um sólido de fluidez livre, não compressível tal como glóbulos de vidro finos bem socados, no nível indicado pela superfície de fechamento quando no lugar. O conteúdo de cada recipiente foi transferido para um cilindro graduado, e o volume médio do recipiente foi determinado, em mL. A taxa de permeabilidade à 25 umidade, em mg por dia por litro, foi calculada pela fórmula:

$$(1000 / 14V)[(TF-TI)-(CF-CI)]$$

na qual V foi o volume, em mL, do recipiente, (TF-TI) foi a diferença, em mg, entre os pesos final e inicial de cada recipiente de teste, e (CF-CI) foi a diferença, in mg, entre os pesos médio final e médio inicial dos

2 controles. Visto que os recipientes foram usados para fornecer drogas sob receita médica, os recipientes assim testados foram recipientes herméticos porque não mais do que um dos 10 recipientes testados ultrapassou 100 mg por dia por litro em permeabilidade à umidade, e nenhum ultrapassou 200 mg por dia por litro.

Tabela 3

Diâmetro do fechamento ¹ (mm)	Faixa de hermeticidade sugerida com torque manualmente aplicado ² (metro- newton)
8	0,56
10	0,68
13	0,90
15	0,56-1,02
18	0,79-1,13
20	0,90-1,36
22	1,02-1,58
24	1,23-2,03
28	1,36-2,37
30	1,47-2,60
33	1,69-2,82
38	1,92-2,94
43	1,92-3,05
48	2,15-3,38
53	2,37-4,07
58	2,60-4,52
63	2,82-4,86
66	26,94-5,08
70	3,16-5,65
83	3,62-7,34
86	4,52-7,34
89	4,52-7,91
100	5,08-7,91
110	5,08-7,91
120	6,21-10,73
132	6,78-10,73

¹ O torque designado para o diâmetro de fechamento maior seguinte foi para ser aplicado em recipientes de teste tendo um diâmetro de fechamento intermediário aos diâmetros listados.

² Os valores de torque referem-se à aplicação, não à remoção, do fechamento.

5 Recipiente B

A permeabilidade à umidade do recipiente B foi medida de acordo com United States Pharmacopoeia, 29th edition, U.S. Pharmacopoeia <671> Método II (Recipientes unitários e recipiente de dose unitária para cápsulas e tabletes) como segue:

10 Preparação de dessecante: pelotas de dessecante adequado foram secas a 110°C por 1 hora antes do uso. Foram usadas pelotas pesando aproximadamente 400 mg cada e tendo um diâmetro de aproximadamente 8 mm.

15 Procedimento: Foi vedado um número suficiente de embalagens, de tal modo que não menos do que 4 embalagens e um total de não menos do que 10 bolhas ou recipientes de dose unitária cheios com 1 pelota em cada unidade fossem testados. Um número correspondente de embalagens vazias foi vedado, cada embalagem contendo o mesmo número de bolhas ou recipientes de dose unitária como usado nas embalagens de teste,
20 para proporcionar os controles. Todos os recipientes foram armazenados em umidade relativa de 75% ± 3% e em uma temperatura de 23°C ± 2°C. Após 24 horas, e em cada múltiplo de hora, as embalagens da câmara foram removidas, e permitidas se equilibrarem por cerca de 45 minutos. Os pesos das embalagens individuais foram registrados, e as embalagens foram
25 retornadas para a câmara. As embalagens de controle foram pesadas como uma unidade, e o peso total foi dividido pelo número de embalagens de controle para obter o peso médio de embalagem vazia. A taxa média de permeação à umidade foi calculada, em mg por dia, para cada bolha ou recipiente de dose unitária em cada embalagem por meio da fórmula:

$$(1 / NX)[(WF-WI) (CF-CI)]$$

na qual N foi o número de dias expirado no período de teste (iniciando após o período de equilíbrio de 24 horas iniciais); X foi o número de unidades separadamente vedadas por embalagem; (WF-WI) foi a diferença, em mg, entre os peso final e inicial de cada embalagem de teste; e (CF-CI) foi a diferença, em mg, entre os pesos médio final e médio inicial das embalagens de controle, as taxas sendo calculadas com dois algarismos significativos.

Resultados

Os seguintes foram os resultados para o teste de permeabilidade de cada recipiente. O valor de R (taxa de permeabilidade à umidade) de cada recipiente é expressado em Tabela 4 em termos de mg/L/dia.

Tabela 4

Número da amostra	Embalagem		
	A	C	D
1	52,82	0	38,88
2	8,34	0	32,4
3	4,17	1,17	17,82
4	4,17	0	51,84
5	4,17	1,17	25,92
6	2,78	0	12,96
7	12,51	1,17	25,92
8	4,17	0	14,58
9	8,34	0	35,64
10	12,51	0	30,78

O valor de média aritmética de permeabilidade à umidade para 10 recipientes de tipos A, D e C em mg/L/dia determinado foi de 11,4, 0,351 e 28,7, respectivamente.

A embalagem de tipo B foi testada de acordo com USP <671> Método II. Nenhuma embalagem testada excedeu permeabilidade à umidade

de 0,5 mg por dia, e assim foi classificada como Classe A de acordo com USP <671> Método II.

Exemplo 3b: Aparência de cápsulas de laquinimode sódio em várias embalagens

5 Cápsulas de laquinimode sódio (0,3 mg de LA/cápsula) preparadas de acordo com Exemplos 1 e 2 foram embaladas em embalagens de tipos A (35 cápsulas por embalagem), B (7 cápsulas, cada uma vedada individualmente, por cartela tipo bolha), C (35 cápsulas por embalagem) e D (40 cápsulas por embalagem) como descrito em Exemplo 3a.

10 As embalagens vedadas foram armazenadas a 40°C em umidade relativa de 75%.

1-2 Embalagens foram abertas por instante de tempo para embalagens A, C, e D. 5 Cartelas tipo bolha (35 cápsulas) foram abertas por instante de tempo para embalagem B. Apenas embalagens vedadas foram 15 avaliadas em cada instante de tempo.

A aparência de todas as cápsulas no tempo zero foi normal. A aparência das cápsulas em vários instantes de tempo é listada em Tabela 5:

Tabela 5

Tempo (meses)	Embalagem	Exemplo 1	Exemplo 2
1	D	Normal	Manchas
2	D	Manchas	No data
3	D	Sem dados	Deteriorada
3	A, B e C	Normal	Normal
4	D	Deteriorada	Sem dados

Estes resultados indicam que embalagem D foi inaceitável 20 para armazenar as cápsulas de Exemplos 1 e 2.

Exemplo 3c: Estabilidade de cápsulas de laquinimode sódio em várias embalagens

Cápsulas (0,3 mg de LA/cápsula) de Exemplos 1 e 2 foram embalagens de tipos A, B e C:

As embalagens vedadas foram armazenadas a 40°C em umidade relativa de 75%.

1-2 Embalagens foram abertas por instante de tempo para embalagens A, C, e D. 5 Cartelas tipo bolha (35 cápsulas) foram abertas por 5 instante de tempo para embalagem B. Apenas embalagens vedadas foram avaliadas em cada instante de tempo.

Em certos instantes de tempo, um pico identificado em ser ácido fumárico foi observado em análise cromatográfica de algumas cápsulas. O ácido fumárico estava presente na formulação como um resultado da degradação de estearil-fumarato de sódio. A degradação percentual de estearil-fumarato de sódio foi calculada baseado na quantidade de ácido fumárico presente. A degradação percentual de estearil-fumarato de sódio (p/p, estearil-fumarato de sódio degradado / estearil-fumarato de sódio inicial) é listada em Tabela 6.

15 **Tabela 6**

Tempo (Meses)	Embalagem	Exemplo 1 (degradação %)	Exemplo 2 (degradação %)
0	(nenhuma)	0,2	<0,1
1	A	10,5	0,4
1	B	5,2	0,3
1	C	0,1.	0,2
2	A	21,3	1,3
2	B	9,0	0,7
2	C	0,1	0,1
3	A	39,2	2,8
3	B	12,7	1
3	C	0,2	<0,1

Exemplo 4: Degradação forçada de cápsulas de laquinimode sódio

Cápsulas de laquinimode sódio fabricadas de acordo com Exemplos 1 e 2 foram expostas à solução de H₂O₂ 0,15% por 40 minutos.

20 A quantidade de laquinimode sódio em cada cápsula após exposição foi medida usando um ensaio cromatográfico, e o decréscimo

percentual é listado abaixo:

Formulação de Exemplo 1: decréscimo de 28,5%.

Formulação de Exemplo 2: decréscimo de 0,7%.

Resultados

5 O uso de meglumina como um excipiente em laquinimode sódio preveniu a degradação de laquinimode sódio relacionada com oxidação, sob condições forçadas.

Discussão

10 O uso de meglumina nas formulações de Exemplo 2 inibe a degradação de estearil-fumarato de sódio a 40°C e em umidade relativa de 75% de tal modo que ocorre degradação de 10% ou menos após 3 meses em comparação com as formulações análogas sem meglumina. Isto indica que o uso de meglumina em formulações de laquinimode sódio aumenta a estabilidade.

15 Ademais, o uso de meglumina reduz a degradação de laquinimode sódio em uma formulação. Especificamente, quando exposta à solução de H₂O₂ 0,15% por 40 minutos a formulação com meglumina de Exemplo 2 exibiu degradação de laquinimode sódio menor do que 2,5% em comparação com formulação análoga sem meglumina sob as mesmas 20 condições.

25 Em adição, como visto dos resultados após 3 meses, embalagem de composições de laquinimode sódio na presença de um dessecante tal como gel de sílica aumenta a estabilidade das formulações. Especificamente, a presença de dessecante na embalagem resulta em ocorrência de degradação de 20% ou menos (em alguns casos de 0,5%) de estearil-fumarato de sódio em comparação com embalagem sem dessecante sob as mesmas condições e o mesmo intervalo de tempo.

WO 2005/074899 mostra que laquinimode é suscetível à degradação química no estado sólido. Conseqüentemente, WO 2005/074899

ensina um método de preparar laquinimode sódio para uso farmacêutico pela dissolução de base laquinimode na forma neutra em uma solução de um componente reagente alcalino tal como carbonato de sódio, produzindo assim laquinimode sódio. Todos os processos de manufatura mostrados em WO
5 2005/074899 mantêm a base laquinimode em contato com água.

A descrição de WO 2005/074899 assim indica que não há problema quando laquinimode está em contato com água.

Portanto, quando se soluciona a questão de embalagem de laquinimode, pareceria irrelevante se uma embalagem para laquinimode é
10 permeável à umidade. Aqui, conduto, tem sido mostrado que formulações de laquinimode sólido são de fato sensíveis à umidade e se degradam mais rapidamente na presença de umidade. Para solucionar o problema recém-reconhecido, a presente invenção estabelece que laquinimode deve ser embalada em uma embalagem com permeabilidade baixa à umidade.

REIVINDICAÇÕES

1. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável.

5 2. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que a N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está na forma de um sal farmaceuticamente aceitável.

10 3. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxoquinolina-3-carboxamida é um sal de lítio, é um sal de sódio ou é um sal de cálcio.

15 4. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que o sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida é N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida sódica.

20 5. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-4, caracterizada pelo fato de estar na forma sólida.

6. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-5, caracterizada pelo fato de que a razão em peso de N-metil-glucamina para o sal farmacêutico de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está entre 13 a 1 e 18 a 1.

25 7. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-6, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um lubrificante.

8. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 7, caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearil-fumarato de sódio.

9. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação 8,
5 caracterizada pelo fato de que a razão em peso de estearil-fumarato de sódio
para o sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-
hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida está entre 9 a 1 e 7 a
1. 1.

10. Composição farmacêutica de qualquer uma das
reivindicações 1-9, caracterizada pelo fato de compreender um sal
farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-
1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida, manitol, N-metil-glucamina e
10 estearil-fumarato de sódio.

11. Composição farmacêutica de acordo com a reivindicação
10, caracterizada pelo fato de compreender, em peso total da composição
farmacêutica, 0,2% de sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-
di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida, 95,6% de
15 manitol, 3,2% de N-metil-glucamina, e 1,0% de estearil-fumarato de sódio.

12. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma
das reivindicações 1-11, caracterizada pelo fato de que 1,0% ou menos de N-
etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-
carboxamida ou de seu sal farmaceuticamente aceitável se degrada sob
20 exposição a uma solução de H₂O₂ 0,15% por 40 minutos.

13. Processo para preparar composição farmacêutica como
definido em qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de
compreender obter N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-
oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-
25 metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável, e granular a N-
etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-
carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável, N-metil-glucamina,
e um veículo farmaceuticamente aceitável por um processo de granulação a
úmido.

14. Embalagem vedada, caracterizada pelo fato de compreender composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1-13.

5 15. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um dessecante.

16. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 14, caracterizada pelo fato de que o dessecante é gel de sílica.

10 17. Embalagem vedada de acordo com qualquer uma das reivindicações 14-16, caracterizada pelo fato de que após armazenagem por 3 meses a 40°C e em uma umidade relativa de 75% contém menos do que 3% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

15 18. Embalagem vedada, caracterizada pelo fato de conter uma composição farmacêutica N-etil-N-fenil-1,2-di-hidro-4-hidróxi-5-cloro-1-metil-2-oxo-quinolina-3-carboxamida ou um seu sal farmaceuticamente aceitável e pelo menos um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo que a embalagem vedada tem uma permeabilidade à umidade de não maior do que 15 mg/dia por litro.

20 19. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a embalagem vedada é uma cartela tipo bolha na qual a permeabilidade máxima à umidade da cartela tipo bolha é não maior do que 0,005 mg/dia.

20 20. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 18, caracterizada pelo fato de que a embalagem vedada é uma garrafa.

25 21. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 20, sendo que a garrafa é fechada com um revestimento por indução de calor.

22. Embalagem vedada de acordo com qualquer uma das reivindicações 18-21, caracterizada pelo fato de que o veículo farmaceuticamente aceitável é um agente alcalino.

23. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 22,

caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um lubrificante.

24. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 23,
caracterizada pelo fato de que o lubrificante é estearil-fumarato de sódio.

25. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 24,
5 caracterizada pelo fato de que após exposição da embalagem vedada por 3 meses a uma temperatura de 40°C e uma umidade relativa de 75% contém menos do que 3% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

26. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 24,
10 caracterizada pelo fato de que após exposição da embalagem vedada por 3 meses a uma temperatura de 40°C e uma umidade relativa de 75% contém menos do que 1% de um composto de degradação de estearil-fumarato de sódio.

27. Embalagem vedada de acordo com qualquer uma das
15 reivindicações 18, 20 ou 21, caracterizada pelo fato de que a embalagem vedada compreende uma garrafa de HDPE.

28. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 27,
caracterizada pelo fato de adicionalmente compreender um dessecante.

29. Embalagem vedada de acordo com a reivindicação 28,
20 caracterizada pelo fato de que o dessecante é gel de sílica.

30. Método para tratar um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1-12 a fim de tratar deste modo o indivíduo.

25 31. Método para aliviar um sintoma de esclerose múltipla em um indivíduo afigido com uma forma de esclerose múltipla, caracterizado pelo fato de compreender administrar ao indivíduo a composição farmacêutica como definida em qualquer uma das reivindicações 1-12 aliviando deste modo o sintoma de esclerose múltipla no indivíduo.

32. Composição farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizada pelo fato de ser para o uso no tratamento de, ou no alívio de sintomas de, uma forma de esclerose múltipla.

33. Uso da composição farmacêutica como definida em 5 qualquer uma das reivindicações 1-12, caracterizado pelo fato de ser para a manufatura de um medicamento para tratar, ou aliviar um sintoma de, uma forma de esclerose múltipla.

RESUMO

“COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, PROCESSO PARA PREPARAR COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, EMBALAGEM VEDADA, MÉTODOS PARA TRATAR UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E PARA ALIVIAR UM SINTOMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA EM UM INDIVÍDUO AFLIGIDO COM UMA FORMA DE ESCLEROSE MÚLTIPLA, E, USO DA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA”

A invenção refere-se a uma composição farmacêutica 10 compreendendo um sal farmaceuticamente aceitável de N-etil-N-fenil-1,2-dihidro- 4-hidróxi-5-cloro-1-metil -2-oxo-quinolina-3-carboxamida, N-metil-glucamina, e um veículo farmaceuticamente aceitável.