



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

(11) PI 0908421-5 B1



(22) Data do Depósito: 02/03/2009

(45) Data de Concessão: 04/08/2020

(54) Título: SOLUÇÃO ESTÁVEL DE UM COMPOSTO FARMACÊUTICO

(51) Int.Cl.: A61K 9/08; A61K 31/4015.

(30) Prioridade Unionista: 03/03/2008 EP 08003715.9.

(73) Titular(es): UCB BIOPHARMA SRL.

(72) Inventor(es): ERIC SCHENKEL; CLAIRE POULAIN; BETRAND DODELET; DOMENICO FANARA.

(86) Pedido PCT: PCT EP2009052454 de 02/03/2009

(87) Publicação PCT: WO 2009/109547 de 11/09/2009

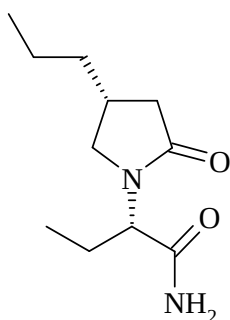
(85) Data do Início da Fase Nacional: 27/08/2010

(57) Resumo: SOLUÇÃO ESTÁVEL DE UM COMPOSTO FARMACÊUTICO. A presente invenção diz respeito a uma solução farmacêutica estável, um processo da preparação desta e usos terapêuticos desta.

“SOLUÇÃO ESTÁVEL DE UM COMPOSTO FARMACÊUTICO”

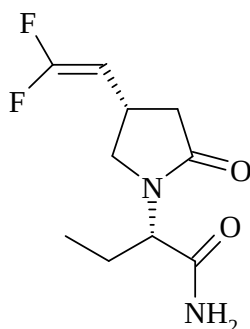
[0001] A presente invenção diz respeito a formulações líquidas estáveis de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina, um processo da preparação destas e usos terapêuticos destas.

[0002] O pedido de patente internacional tendo número de publicação WO 01/62726 descreve derivados de 2-oxo-1-pirrolidina e métodos para sua preparação. Particularmente descreve composto (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il]butanamida conhecido com o nome não patente internacional de brivaracetam.



Brivaracetam

[0003] Pedido de patente internacional tendo número de publicação WO 2005/121082 descreve um processo de preparação de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina e particularmente descreve um processo de preparação de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorvinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butanamida conhecido com o nome não patente internacional de seletracetam.



Seletracetam

[0004] Derivados de 2-oxo-1-pirrolidina são, desta forma, particularmente usados na indústria farmacêutica.

[0005] Brivaracetam é efetivo no tratamento de epilepsia. Brivaracetam também

é efetivo no tratamento de pacientes com doenças de início de ação parcial refratária, com ou sem generalização secundária. Nos estudos de fase III confirmatórios terapêuticos a eficácia e segurança de brivaracetam são testados em doses de 5 a 100 mg por dia no tratamento adjuntivo de pacientes adultos (16-65 anos). Brivaracetam também tem uma indicação no tratamento de epilepsia mioclônica progressiva e de mioclonus sintomático.

[0006] Seletacetam é efetivo no tratamento de epilepsia.

[0007] Até agora, brivaracetam e seletacetam foram formulados em composições sólidas (comprimido revestido com película, grânulos).

[0008] Entretanto, uma solução oral pode ser particularmente desejável para a administração em crianças e também em alguns pacientes adultos. Uma solução injetável pode ser vantajosamente usada no caso de crise de epilepsia.

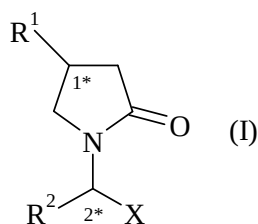
[0009] Além disso, administração de uma forma de dosagem oral é a via preferida de administração para muitos produtos farmacêuticos em virtude de fornecer administração fácil e de baixo custo. Entretanto, alguns pacientes, tais como crianças ou pessoas mais velhas podem ter problemas para ingerir uma formulação sólida, tais como um comprimido ou uma cápsula. Assim, o desenvolvimento de uma formulação oral líquida é, desta forma, desejável uma vez que oferece melhor adesão do paciente.

[0010] Entretanto, testes de estabilidade no armazenamento mostraram que soluções aquosas de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina foram parcialmente instáveis. Durante estes testes, produtos de degradação na solução são formados por hidrólise básica ou ácida, de fato uma epimerização e/ou hidrólise de amida ocorreram, mas também oxidação, com detecção de impurezas de hidroxiamida e hidroxíácido.

[0011] Surpreendentemente observou-se que estes produtos de degradação não são formados em valores de pH entre 4,5 e 6,5. De fato, cinética de degradação é a mais lenta em condições normais (temperatura ambiente) quando a solução do medicamento tem um valor de pH entre 4,5 e 6,5.

[0012] A invenção diz respeito a uma solução estável de um composto farmacêutico, a solução tendo um valor de pH entre 4,5 e 6,5, e o composto

farmacêutico sendo um derivado de 2-oxo-1-pirrolidina da fórmula (I),



em que,

R^1 é alquila C_{1-10} ou alquenila C_{2-6} ;

R^2 é alquila C_{1-10} ou alquenila C_{2-6} ;

X é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^3$ ou $-\text{CN}$,

R^3 é alquila C_{1-10} ;

R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-10} ;

R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-10} .

[0013] Preferivelmente, a solução da invenção tem um valor de pH entre 5,0 e 6,0. Os melhores resultados são obtidos com um valor de pH de cerca de 5,5.

[0014] Por “estável” entende-se o ideal de estabilidade em condição normal de armazenamento (temperatura ambiente).

[0015] O termo “alquila”, da forma aqui usada, é um grupo que representa radicais hidrocarboneto saturados, monovalentes tendo frações retas (não ramificadas), ramificadas ou cíclicas, ou combinações destes. Alquila preferido compreende 1 a 10 carbonos. Alquila mais preferido compreende 1 a 4 carbonos. Opcionalmente, grupos alquila podem ser substituídos por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio, grupo hidróxi, alcóxi, éster, acila, ciano, acilóxi, ácido, amida ou amino. Grupos alquila preferidos são metila, etila, n-propila, trifluormetila e trifluoretila.

[0016] O termo “alquenila” da forma aqui usada representa radicais hidrocarboneto não substituídos ou substituídos, ramificados, não ramificados ou cíclicos ou combinações destes tendo pelo menos uma ligação dupla. Alquenila preferido compreende 2 a 6 carbonos. Alquenila mais preferido compreende 2 a 4 carbonos. Frações “alquenila” podem ser opcionalmente substituídas por 1 a 5 substituintes independentemente selecionados do grupo que consiste em halogênio,

grupo hidróxi, alcóxi, éster, acila, ciano, acilóxi, ácido carboxílico, amida ou amino.

[0017] O termo “halogênio”, da forma aqui usada, representa um átomo de flúor, cloro, bromo ou iodo.

[0018] O termo “hidróxi”, da forma aqui usada, representa um grupo da fórmula -OH.

[0019] O termo “alcóxi”, da forma aqui usada, representa um grupo da fórmula -OR^a em que R^a é alquila C₁₋₄ da forma definida anteriormente.

[0020] O termo “acila” da forma aqui usada, representa um grupo da fórmula R^bCO-, em que R^b representa um alquila C₁₋₄ da forma definida anteriormente.

[0021] O termo “éster”, da forma aqui usada, representa um grupo da fórmula -COOR^c em que R^c representa um alquila C₁₋₄ da forma definida anteriormente.

[0022] O termo “ciano” da forma aqui usada representa um grupo da fórmula -CN.

[0023] O termo “acilóxi” da forma aqui usada representa um grupo da fórmula -O-COR^d, em que R^d é um alquila C₁₋₄ da forma definida anteriormente ou um grupo arila.

[0024] O termo “arila” da forma aqui usada representa um radical orgânico derivado de um hidrocarboneto aromático pela remoção de um hidrogênio, por exemplo, um fenila.

[0025] O termo “ácido carboxílico” da forma aqui usada representa um grupo da fórmula -COOH.

[0026] O termo “ grupo amino ”, da forma aqui usada, representa um grupo da fórmula -NH₂, NHRe ou NR^fR^e em que R^e e R^f são grupos alquila da forma definida anteriormente na especificação.

[0027] O termo “amida”, da forma aqui usada, refere-se a um grupo da fórmula -CO-NH₂, -CO-NHR_g, ou -CO-NR^gR^h, em que R^g e R^h são grupos alquila da forma definida anteriormente na especificação.

[0028] O termo “grupo sulfonato” da forma aqui usada representa um grupo da fórmula -O-SO₂-Rⁱ em que Rⁱ é um alquila ou um arila da forma aqui definida anteriormente na especificação. Grupos sulfonato preferidos são grupo

metanossulfonato, para-toluenossulfonato ou trifluormetanossulfonato.

[0029] Em uma modalidade, de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^1 é alquila C_{1-4} ou alquenila C_{2-4} . Em uma modalidade adicional de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^1 é n-propila ou 2,2-difluorvinila.

[0030] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^2 é alquila C_{1-4} . Em uma outra modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^2 é etila.

[0031] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$ ou $-\text{COOR}^3$, em que R^3 é um alquila C_{1-4} . Em uma outra modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$.

[0032] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X^1 é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ou $-\text{COOR}^3$, em que R^3 é um alquila C_{1-4} .

[0033] Em uma outra modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X^1 é COOR^3 , em que R^3 é um alquila C_{1-4} .

[0034] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X^2 é $-\text{CONR}^4\text{R}^5$ ou $-\text{COOR}^3$, em que R^3 é um alquila C_{1-4} .

[0035] Em uma outra modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, X^2 é COOR^3 , em que R^3 é um alquila C_{1-4} .

[0036] Em uma modalidade particular, R^3 é metila.

[0037] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^4 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} .

[0038] Em uma outra modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^4 é hidrogênio.

[0039] Em uma modalidade de acordo com primeiro aspecto da presente invenção, R^5 é hidrogênio ou alquila C_{1-4} .

[0040] Em uma outra modalidade de acordo com o primeiro aspecto da presente invenção, R^5 é hidrogênio.

[0041] Preferivelmente R^1 é n-propila ou 2,2-difluorvinila; R^2 é etila; e X é –

CONH₂.

[0042] Em particular, a invenção diz respeito a uma solução injetável ou uma solução oral. Quando ela é uma solução injetável, a solução tem preferivelmente um valor de pH de $5,5 \pm 0,2$. Quando ela é uma solução oral, a solução tem preferivelmente um valor de pH de $5,5 \pm 0,2$.

[0043] A quantidade em peso do composto farmacêutico em uma solução injetável é geralmente na faixa de 0,01 mg por mL a 200 mg por mL; e preferivelmente de 0,1 mg a 50 mg por mL; e mais preferivelmente de 1 mg a 30 mg por mL.

[0044] A quantidade em peso do composto farmacêutico em uma solução oral é geralmente na faixa de 0,01 mg por mL a 100 mg por mL; preferivelmente de 0,1 mg a 50 mg por mL; e mais preferivelmente de 1 mg a 20 mg por mL.

[0045] Normalmente, a solução é aquosa ou alcoólica.

[0046] Em uma modalidade preferida da invenção, a solução é uma solução aquosa: água é usada como solvente, preferivelmente água purificada para uma solução aquosa oral e água para injeção e apirogênia para a forma injetável.

[0047] A solução pode ser administrada diretamente intravenosa, intramuscular ou parenteralmente, ou designada como soluções ou concentrados de infusão como suplementos para infusões.

[0048] Substâncias para ajustar o valor de pH são tampões fisiológicos. O pH das composições é mantido por um sistema de tampão. Sistemas de tampão compreendem misturas de quantidades apropriadas de um ácido, tais como ácido fosfórico, succínico, tartárico, láctico ou cítrico, e uma base, em particular hidróxido de sódio ou hidrogeno fosfato de dissódio. Idealmente, o tampão tem capacidade suficiente para permanecer na faixa de pH pretendida mediante diluição com uma bebida neutra, ligeiramente ácida ou ligeiramente básica.

[0049] Exemplos de tampões são ácido acético, fosfato e ácido cítrico. Os melhores resultados são obtidos com ácido acético e ácido cítrico.

[0050] Excipientes farmacêuticamente aceitáveis podem ser adicionados à solução, tais como conservantes e agentes de formulação. Conservantes são

incluídos nas preparações para matar ou inibir o crescimento de microrganismos inadvertentemente introduzidos durante a fabricação ou uso e são, desta forma, ingredientes essenciais. A escolha de um conservante adequado para uma preparação depende do pH, compatibilidade com outros ingredientes, da via de administração, dose e frequência de administração da preparação, coeficientes de partição com ingredientes e recipientes ou fechamentos, do grau e tipo de contaminação, concentração requerida, e da taxa de efeito antimicrobiano.

[0051] A presente invenção também diz respeito a um processo para a produção de uma solução estável em que uma solução do composto farmacêutico é ajustada a um valor de pH entre 4,5 e 6,5.

[0052] De acordo com a invenção, a solução também pode conter cloreto de sódio ou acetato de sódio para a forma injetável e adoçantes, flavorizantes, agentes de palatabilidade para as formas orais. Além disso, a percepção geral de doçura e gosto foram melhoradas.

[0053] Os adoçantes farmaceuticamente aceitáveis compreendem preferivelmente pelo menos um adoçante de interesse, tais como sacarina, sacarina de sódio ou de cálcio, aspartame, acessulfame de potássio, ciclamato de sódio, alitame, um adoçante de diidrocalcona, monelina, esteviosídeo ou sucralose (4,1',6'-triclora-4,1',6'-trideoxigalactosacarose), preferivelmente sacarina, sacarina de sódio ou de cálcio, e opcionalmente um adoçante de volume, tais como sorbitol, manitol, frutose, sacarose, maltose, isomalte, glicose, xarope de glicose hidrogenada, xilitol, caramelo ou mel.

[0054] O adoçante intenso é convenientemente empregado em baixas concentrações. Por exemplo, no caso de sacarina de sódio, a concentração pode variar de 0,01 % a 0,1 % (p/v) com base no volume total da formulação final, e preferivelmente é cerca de 0,05 % (p/v).

[0055] O adoçante de massa, tal como sorbitol, pode efetivamente ser usado em grandes quantidades que variam de cerca de 10 % a cerca de 35 % (p/v, peso/volume), preferivelmente de cerca de 15 % a 30 % (p/v), mais preferivelmente cerca de 25 % (p/v).

[0056] Quando sorbitol é usado como um adoçante de massa ele é preferivelmente usado como uma solução aquosa contendo 70 % (p/p) de sorbitol.

[0057] Os flavorizantes farmacêuticamente aceitáveis que podem mascarar os ingredientes de sabor amargo nas formulações de baixa dosagem são preferivelmente flavorizantes de fruta, tais como cereja, framboesa, groselha negra, sabor de morango, sabor de chocolate caramelo, sabor de menta, sabor de fantasia e flavorizantes fortes farmacêuticamente aceitáveis similares. Cada sabor pode estar presente na composição final em uma concentração que varia de 0,05 % a 1 % (p/v).

[0058] Combinações dos ditos flavorizantes fortes são vantajosamente usadas. Preferivelmente um sabor é usado que não se submete a nenhuma mudança ou perda de gosto e cor nas condições ácidas da formulação.

[0059] Preferivelmente, a solução injetável contém cloreto de sódio.

[0060] Para preparar as soluções, 80 % da quantidade requisitada de água são preparados e composto farmacêutico e os outros excipientes são dissolvidos por agitação. Quando dissolução é completa, o pH é verificado e ajustado se necessário para o pH desejado, preferivelmente cerca de 5,5 (+/- 0,5). Esta solução é constituída ao volume final com água.

[0061] Para a forma injetável, a solução obtida desta maneira é esterilizada por filtração por meio de filtros a prova de patógeno convencionais e então dispensada em recipientes apropriados para preparações injetáveis (ampolas ou frascos) e pós-esterilizados. A água usada no processo de preparação é estéril e é apirogênia.

[0062] As soluções orais são filtradas em filtros apropriados e dispensadas em recipientes adequados para administração oral.

[0063] A presente invenção também diz respeito a um uso de uma solução estável para a fabricação de um medicamento para uma aplicação terapêutica.

[0064] A presente invenção também diz respeito a um uso de uma solução estável para o tratamento de doença.

[0065] A presente invenção diz respeito também a um método para tratar um paciente compreendendo administrar a um paciente como este uma quantidade terapeuticamente efetiva de uma solução estável.

[0066] A presente invenção diz respeito também a uma composição farmacêutica compreendendo uma solução estável com um valor de pH entre 4,5 e 6,5.

[0067] A presente invenção diz respeito também a uma preparação farmacêutica líquida compreendendo uma solução de brivaracetam estável com um valor de pH entre 4,5 e 6,5, esta preparação contendo menos que 0,2 % (em peso) de impurezas (impurezas incluindo produtos de degradação).

[0068] A presente invenção diz respeito também a uma preparação farmacêutica líquida compreendendo uma solução de seletracetam estável com um valor de pH entre 4,5 e 6,5, esta preparação contendo menos que 0,2 % (em peso) de impurezas (impurezas incluindo produtos de degradação).

[0069] A solução oral da invenção é particularmente usada para a administração em crianças ou em pacientes adultos aos quais a administração com comprimidos não é possível.

[0070] Uma outra vantagem da invenção reside no fato de que a solução injetável permite intervenções rápidas em casos de emergência ou crise, ou para os pacientes cuja administração com qualquer formulação por meio de ingestão oral não é possível. Estas características de brivaracetam e seletracetam os tornam ideais para a administração em formas líquidas, contrastado pela maioria dos outros medicamentos, com as mesmas indicações, que são muito fracamente solúveis em água.

[0071] Os seguintes exemplos ilustram a invenção sem, entretanto, limitar se escopo.

[0072] Exemplo 1. Soluções de Brivaracetam - 20 mg/mL - 1 mL de solução em frascos de vidro selados de 1,5 mL.

[0073] Soluções em diferentes pHs são preparadas (pH natural (não tamponado) e pH 4,5, 5,0, 5,5, 6,0. O pH é controlado por meio de um tampão adequado de maneira a obter o pH desejado (no exemplo por 50 mM de citrato).

[0074] A solução é dispensada em frascos de vidro selados de 1,5 mL.

[0075] Um teste de estabilidade é realizado a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C.

[0076] O pH das várias soluções é medido no começo do teste e depois de 2

semanas, 4 semanas, e 10 semanas. As quantidades de produtos de degradação nas soluções de brivaracetam são dosadas nas várias soluções.

[0077] Os resultados estão resumidos nas tabelas 1, 2 e 3 como se segue.

[0078] Tabela 1: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 2 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25°C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,6	0,0	0,0	0,3	2,0
5,1	0,0	0,0	0,1	0,7
5,6	0,0	0,0	0,0	0,5
6,1	0,0	0,0	0,0	1,4

[0079] Tabela 2: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 4 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25 °C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,7	0,0	0,1	0,8	4,3
5,2	0,0	0,0	0,2	1,4
5,7	0,0	0,0	0,1	1,1
6,2	0,0	0,0	0,1	2,9

[0080] Tabela 3: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 10 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25°C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,7	0,0	0,1	1,7	10,7
5,2	0,0	0,0	0,5	3,7
5,7	0,0	0,0	0,1	2,7
6,1	0,0	0,0	0,2	7,6

[0081] Estes resultados mostram que solução de brivaracetam é estável na faixa de pH de 4,5 e 6,5. Estes resultados demonstram claramente que a taxa de degradação é a mais lenta para uma solução tendo uma faixa de pH de 5,0 e 6,0.

[0082] Exemplo 2. Soluções de Seletacetam - 10 mg/mL - 1 mL de solução em frascos de vidro selados de 1,5 mL.

[0083] Soluções em pHs diferentes são preparadas (pH natural (não tamponado))

e pH 4,5, 5,0, 5,5, 6,0. O pH é controlado por meio de um tampão adequado de maneira a obter o pH desejado (no exemplo: 50 mM de acetato).

[0084] A solução é dispensada em frascos de vidro selados de 1,5 mL.

[0085] Um teste de estabilidade é realizado a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C.

[0086] O pH das várias soluções é medido no começo do teste e depois de 2 semanas, 4 semanas, e 10 semanas. As quantidades de produtos de degradação nas soluções de seletracetam são dosadas nas várias soluções.

[0087] Os resultados estão resumidos nas seguintes tabelas.

[0088] Tabela 4: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 2 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25°C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,6	0,0	0,0	0,0	1,0
5,1	0,0	0,0	0,0	0,3
5,7	0,0	0,0	0,0	0,5
6,1	0,0	0,0	0,0	1,4

[0089] Tabela 2: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 4 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25 °C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,7	0,0	0,0	0,1	1,7
5,2	0,0	0,0	0,1	0,9
5,7	0,0	0,0	0,0	1,0
6,2	0,0	0,0	0,0	2,7

[0090] Tabela 3: soma de todos os produtos de degradação detectados (% de áreas relativas) depois de 10 semanas de estabilidade a 25 °C, 40 °C, 60 °C e 80 °C

PH inicial	a 25°C	a 40 °C	a 60 °C	a 80 °C
4,7	0,0	0,1	1,0	5,8
5,2	0,0	0,0	0,3	3,4
5,7	0,0	0,0	0,4	3,0
6,1	0,0	0,0	0,4	7,8

[0091] Estes resultados mostram que seletracetam solução é estável na faixa de

pH de 4,5 e 6,5. Estes resultados demonstram claramente que a taxa de degradação é a mais lenta para uma solução tendo uma faixa de pH de 5,0 e 6,0,

[0092] Exemplo 3: Solução injetável de brivaracetam – 50 mg/mL – frasco

[0093] A composição da solução é como se segue:

Brivaracetam	50 mg
Acetato de sódio	13,5 mg
Ácido acético glacial	q.s. para pH = 5,5
Cloreto de sódio	45 mg
Água para injeção	q.s. para 5 mL

[0094] Brivaracetam, cloreto de sódio e acetato de sódio são dissolvidos em 80 % da quantidade de água para injeção.

[0095] O pH é ajustado para 5,5 por meio de uma solução de ácido acético 0,1 N.

[0096] O volume requerido é completado com água para injeção.

[0097] A solução é filtrada em um filtro de 0,22 µm precedido de um pré-filtro.

[0098] Frascos de vidro de 6 mL são carregados.

[0099] Ampolas seladas ou frascos fechados são esterilizados por esterilização com vapor (autoclave 20 minutos, 121 °C).

[00100] A solução injetável de brivaracetam é muito fácil de preparar e não contém nenhum excipiente excessivo.

[00101] Exemplo 4. Solução oral 1 mg/mL - Brivaracetam

[00102] A composição da solução é como se segue:

Compostos	mg
Brivaracetam	5,00
Água purificada	3.000,00
Metilparabeno	5,00
Ácido cítrico	4,475
Citrato de sódio diidratado	14,70
Carboximetilcelulose de sódio	25,00
Sucralose	20,00

Solução de sorbitol	1199,00
Glicerol	760,00
sabor	28,00
Água purificada	ad 5,00 mL

[00103] Em um tanque de aço inoxidável, 90 % do glicerol é transferido e metilparabeno é adicionado. Dissolução é obtida por aquecimento, agitando ao mesmo tempo com velocidade.

[00104] Em um outro tanque, água purificada é transferida e citrato de sódio, ácido cítrico são dissolvidos.

[00105] Brivaracetam é adicionado mantendo a agitação até que a dissolução completa seja alcançada.

[00106] Ambas as soluções são misturadas.

[00107] Água é adicionada ao volume final e a preparação é homogeneizada.

[00108] O pH é controlado ($\text{pH} = 5,6 \pm 0,3$) com um pHgâmetro.

[00109] A preparação é filtrada em um filtro de cartucho de 40 μm .

[00110] Exemplo 5 – Solução intravenosa de seletracetam – 100 mg/mL – frasco

[00111] A composição da solução é como se segue.

Seletracetam	100 mg
Acetato de sódio	2,7 mg
Cloreto de sódio	9 mg
Ácido acético glacial	q.s. para $\text{pH} = 5,5$
Água para injeção	q.s. para 1 mL

[00112] Seletracetam, cloreto de sódio e acetato de sódio são dissolvidos em 80 % da quantidade de água para injeção.

[00113] O pH é ajustado para 5,5 por meio de uma solução 0,1 N de ácido acético para injeção.

[00114] O volume requerido é completado com água para injeção.

[00115] Ampolas seladas ou frascos fechados são esterilizados por esterilização com vapor (Autoclave, 30 minutos, 121°C).

[00116] Exemplo 6 - Solução oral de Brivaracetam 10 mg/mL

[00117] A composição da solução é como se segue.

Componentes	mg/mL
Metilparabeno	1
Ácido cítrico	0,895
Citrato de sódio diidratado	2,94
Carboximetilcelulose de sódio (Blanose®)	5
Brivaracetam	10
Sucralose	40
Solução de sorbitol	239,8
Glicerina,	152
Sabor, Artificial (Framboesa)	5,6
Água Purificada	Qs

[00118] A solução oral é preparada da forma descrita no exemplo 4.

[00119] O pH é controlado ($\text{pH} = 5,4 \pm 0,2$) com um pHgâmetro.

[00120] A solução oral é estável. Além disso, ela é uma solução aquosa oral organolepticamente aceitável.

[00121] Exemplo 7 - Solução oral de Brivaracetam 1 mg/mL

[00122] A composição da solução é como se segue.

Componentes	mg/mL
Metilparabeno,	1
Ácido cítrico	0,895
Citrato de sódio diidratado,	2,94
Carboximetilcelulose de sódio (Blanose®)	5
Brivaracetam	1
Sucralose	4
Solução de sorbitol	239,8
Glicerina,	152
Sabor, Artificial (Framboesa)	5,6
Água purificada	Qs

[00123] A solução oral é preparada da forma descrita em exemplo 4.

[00124] O pH é controlado ($\text{pH} = 5,5 \pm 0,2$) com um pHgâmetro.

[00125] A solução oral é estável.

[00126] Exemplo 8: Ensaio de ligação LBS

[00127] [LBS stands for Levetiracetam Binding Site cf. M. Noyer et al., Eur. J. Pharmacol., 286 (1995) 137-146,]

[00128] A constante de inibição (K_i) de um composto é determinada em experimentos de ligação competitivos medindo a ligação de uma única concentração de um ligante radioativo a equilíbrio com várias concentrações da substância de teste não marcada. A concentração da substância de teste que inibe 50 % da ligação específica do radioligante é chamada a IC_{50} . A constante de dissociação de equilíbrio K_i é proporcional à IC_{50} e é calculada usando a equação de Cheng e Prusoff (Cheng Y. et al., Biochem. Pharmacol. 1972, 22, 3099-3108).

[00129] A faixa de concentração normalmente engloba 6 unidades de log com etapas variáveis (0,3 a 0,5 log). Ensaios são realizado em mono- ou duplicata, cada determinação de K_i é realizada em duas amostras diferentes da substância de teste.

[00130] Córtex cerebral de 200-250 g de ratos Sprague-Dawley machos são homogeneizados usando um homogeneizador Potter S (10 batidas a 1.000 rpm; Braun, Alemanha) em 20 mmol/L de Tris-HCl (pH 7,4), 250 mmol/L de sacarose (tampão A); todas as operações são realizadas a 4 °C. O homogenato é centrifugado a 30.000g por 15 min. O precipitado de membrana bruto obtido é ressuspenso em 50 mmol/L de Tris-HCl (pH 7,4), (tampão B) e incubado 15 min a 37 °C, centrifugado a 30.000 x g por 15 min e lavado duas vezes com o mesmo tampão. O precipitado final é ressuspenso em tampão A a uma concentração de proteína que varia de 15 a 25 mg/mL e armazenado em nitrogênio líquido.

[00131] Membranas (150-200 µg de proteína / ensaio) são incubadas a 4 °C por 120 min em 0,5 mL de um 50 mmol/L de tampão Tris-HCl (pH 7,4) contendo 2 mmol/L de $MgCl_2$, 1 a 2 10^{-9} mol/L de [3H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida e concentrações crescentes da substância de teste. A ligação não específica (NSB) é definida como a ligação residual observada na presença de uma concentração de substância de referência (por exemplo, 10^{-3} mol/L de

levetiracetam) que liga essencialmente todos os receptores. Radioligantes ligados à membrana e livres são separados por filtração rápida por meio de filtros de fibra de vidro (equivalente ao Whatman GF/C ou GF/B; VEL, Bélgica) pré encharcado em 0,1 % de polietileneimina e 10^{-3} mol/L de levetiracetam para reduzir a ligação não específica. Amostras e filtros são rinsados por pelo menos 6 mL de 50 mmol/L de tampão Tris-HCl (pH 7,4). Todo o procedimento de filtração não excede 10 segundos por amostra. A radioatividade aprisionada nos filtros é contada por cintilação líquida em um contador β (Tri-Carb 1900 ou TopCount 9206, Camberra Packard, Bélgica ou qualquer outro contador equivalente). A análise de dados é realizada por um método de ajuste de curva não linear computadorizado usando um conjunto de equações que descrevem vários modelos de ligação assumindo populações de receptores de não interação independentes que obedecem à lei de massa.

[00132] Compostos de acordo com a invenção, e em particular brivaracetam e seletracetam, mostraram valores pK_i de 6,0 e maiores.

[00133] Exemplo 9: Modelo animal de camundongo suscetível ao som

[00134] O objetivo deste teste é avaliar a potência anticonvulsivante de um composto em camundongo suscetível ao som, um modelo animal genético com ataques de epilepsia de reflexo. Neste modelo de epilepsia generalizada primária, ataques de epilepsia são evocados sem estímulo elétrico ou químico e os tipos de ataque de epilepsia são, pelo menos em parte, similares na sua fenomenologia clínica a ataques de epilepsia que ocorrem no homem (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsia Res.* (1998), 2, 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41).

[00135] Camundongos sensíveis ao som geneticamente machos ou fêmeas (14-28 g; N=10), derivados de uma cepa DBA originalmente selecionados por Dr. Lehmann do Laboratory of Acoustic Physiology (Paris) e reproduzidos na unidade de pecuária UCB Pharma Sector desde 1978, são usados. O projeto experimental consistiu em vários grupos, um grupo que recebe o controle de veículo e as outras doses de grupos diferentes do composto de teste. Os compostos são administrados intraperitonealmente 60 minutos antes da indução dos ataques de epilepsia audiogênicos. A faixa das doses administradas teve uma progressão logarítmica,

geralmente entre $1,0 \times 10^{-5}$ mol/kg e $1,0 \times 10^{-3}$ mol/kg, mas doses inferiores ou superiores são testadas se necessário.

[00136] Para o teste, os animais são colocados em gaiolas pequenas, um camundongo por gaiola, em uma câmara com som atenuado. Depois de um período de orientação de 30 segundos, o estímulo acústico (90dB, 10-20 kHz) é distribuído por 30 segundos por meio de auto-falantes posicionados acima de cada gaiola. Durante este intervalo, os camundongos são observados e a presença das 3 fases da atividade do ataque de epilepsia a saber corrida selvagem, convulsões clônicas e tônicas, é registrada. A proporção de camundongos protegidos contra corrida selvagem, convulsões clônicas e tônicas, respectivamente, é calculada.

[00137] Para compostos ativos, um valor ED50, isto é, a dose que produz 50 % de proteção com relação ao grupo de controle, junto com limite de 95 % de confiança, foi calculado usando um Probit Analysis (SAS/STAT® Software, versão 6,09, procedimento PROBIT) das proporções de camundongos protegidos para cada uma das 3 fases da atividade do ataque de epilepsia.

[00138] Compostos de acordo com a invenção, e em particular brivaracetam e seletracetam, mostraram valores ED50 de $1,0E-04$ ou menores.

[00139] Exemplo 10: biodisponibilidade e segurança de uma formulação intravenosa de brivaracetam

[00140] Brivaracetam é um medicamento antiepilético com alta afinidade para a proteína de vesícula sináptica SV2A.

[00141] Uma primeira etapa do estudo feito em um cruzamento de 3 maneiras em 24 sujeitos saudáveis (12 fêmeas, 12 machos) compara a biodisponibilidade de dose única de brivaracetam 10 mg de comprimidos orais em função de brivaracetam 10 mg administrados como uma infusão intravenosa de 15 minutos, e como um bolo IV. Em uma segunda etapa, um estudo de escalação de dose única (25 mg, 50 mg, 100 mg e 150 mg) é realizado em 4 consecutivos grupos de 6 sujeitos (3 fêmeas, 3 machos) para obter informação e como um bolo IV rápido, para estimar as farmacocinéticas de brivaracetam a estes regimes de dosagem e explorar a proporcionalidade da dose.

[00142] Brivaracetam 10 mg administrado tanto por meio de uma infusão IV de 15

minutos quanto por meio de um bolo IV é bioequivalente a uma única dose de brivaracetam 10 mg de comprimido oral (intervalos de confiança de 90 % de razões geométricas tanto de C_{max} quanto AUC foram completamente contidos na faixa de bioequivalência de 80-125 %).

[00143] Brivaracetam (de 25 mg a 150 mg) administrado como infusão IV ou bolo IV é seguro e bem tolerado. Parâmetros farmacocinéticos de brivaracetam depois de infusão de IV e bolo IV foram similares. Extensões de exposição são proporcionais à dose administrada na faixa de dosagem (25-150 mg).

REIVINDICAÇÕES

1. Solução estável de um composto farmacêutico sendo (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il] butanamida em uma faixa de 0,01 mg por ml para 50 mg por mL, caracterizado pelo fato de que tem um valor de pH entre 4,5 e 6,5.

2. Solução, de acordo com a reivindicação 1, caracterizada pelo fato de que os valores de pH são entre 5,0 e 6,0.

3. Solução, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que é uma solução injetável.

4. Solução, de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizada pelo fato de que é uma solução oral.

5. Solução, de acordo com a reivindicação 3, caracterizada pelo fato de que é uma solução injetável tendo um valor de pH de $5,5 \pm 0,2$.

6. Solução, de acordo com a reivindicação 4, caracterizada pelo fato de que é uma solução oral tendo um valor de pH de $5,5 \pm 0,2$.