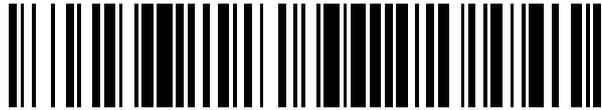


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 474 945**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)

**A61K 31/4015** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **02.03.2009 E 09716304 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.04.2014 EP 2273975**

54 Título: **Soluciones farmacéuticas, procedimiento de preparación y usos terapéuticos**

30 Prioridad:

**03.03.2008 EP 08003915**

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

**10.07.2014**

73 Titular/es:

**UCB PHARMA, S.A. (100.0%)  
60, allée de la Recherche  
1170 Brussels, BE**

72 Inventor/es:

**SCHENKEL, ERIC;  
POULAIN, CLAIRE;  
DODELET, BERTRAND y  
FANARA, DOMENICO**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 474 945 T3**

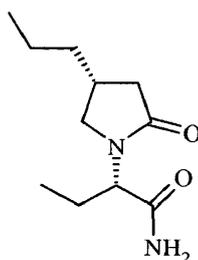
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Soluciones farmacéuticas, procedimiento de preparación y usos terapéuticos

La presente invención se refiere a formulaciones líquidas estables de brivaracetam, a un procedimiento para su preparación y a sus usos terapéuticos.

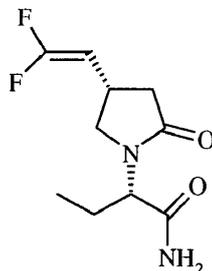
- 5 La solicitud de patente internacional que tiene el número de publicación WO 01/62726 describe derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y métodos para su preparación. Particularmente, describe el compuesto (2S)-2-[(4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il]butanamida conocido por la denominación internacional no patentada de brivaracetam.



Brivaracetam

- 10 La patente EP1731149 describe la utilización de brivaracetam para la prevención o el tratamiento de la epilepsia mioclónica progresiva. Se sugiere una serie de composiciones farmacéuticas, incluyendo las soluciones.

La solicitud de patente internacional con el número de publicación WO 2005/121082 describe un procedimiento de preparación de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina y particularmente describe un procedimiento de preparación de (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorovinil)-2-oxo-pirrolidin-1-il]butanamida conocida por la denominación internacional no patentada de seletracetam.



Seletracetam

15

Los derivados de 2-oxo-1-pirrolidina son por consiguiente particularmente útiles en la industria farmacéutica.

- 20 Brivaracetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia. Brivaracetam es también eficaz en el tratamiento de pacientes con convulsiones con ataques parciales resistentes al tratamiento, con o sin generalización secundaria. En los estudios terapéuticos en fase III confirmativa la eficacia y la seguridad de brivaracetam se prueban a dosis de 5 a 100 mg al día en el tratamiento auxiliar de pacientes adultos (16-65 años). Brivaracetam tiene además una indicación en el tratamiento de la epilepsia mioclónica progresiva y del mioclono sintomático.

Seletracetam es eficaz en el tratamiento de la epilepsia.

Hasta ahora, brivaracetam y seletracetam se han formulado en composiciones sólidas (comprimido recubierto con película, gránulos).

- 25 Sin embargo, una solución oral sería particularmente deseable para la administración en niños y también en algunos pacientes adultos. Una solución inyectable se podría utilizar con ventaja en caso de crisis epiléptica.

- 30 Además, la administración de una forma farmacéutica oral es la vía de administración preferida para muchos productos farmacéuticos porque proporciona administración fácil, de bajo coste. Sin embargo algunos pacientes tales como los niños o las personas mayores pueden tener problemas cuando necesitan tragar una formulación sólida tal como un comprimido o una cápsula. Así pues el desarrollo de una formulación líquida oral es por consiguiente deseable ya que ofrece mejor observancia del paciente.

- 35 Sin embargo, las pruebas de estabilidad al almacenaje han demostrado que las soluciones acuosas de derivados de 2-oxo-1-pirrolidina eran parcialmente inestables. Durante estas pruebas, los productos de degradación en solución se forman por hidrólisis básica o ácida, de hecho se produjo una epimerización y/o una hidrólisis de la amida, pero también oxidación, con detección de impurezas de hidroxiamidas e hidroxiaácidos.

Se ha descubierto ahora sorprendentemente que estos productos de degradación no se forman a valores de pH entre 4,5 y 6,5. De hecho la cinética de degradación es la más lenta en condiciones normales (temperatura ambiente) cuando la solución tiene un valor de pH entre 4,5 y 6,5.

5 La invención se refiere a una solución estable de un compuesto farmacéutico que es la (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)butanamida, caracterizada porque tiene un valor de pH entre 4,5 y 6,5.

Preferiblemente, la solución de la invención tiene un pH valor comprendido entre 5,0 y 6,0. Los mejores resultados se obtienen con un valor de pH de aproximadamente 5,5.

Por "estable" se entiende óptimo de estabilidad en condiciones normales de almacenaje (temperatura ambiente).

10 En particular, la invención se refiere a una solución inyectable o a una solución oral. Cuando es una solución inyectable, la solución tiene preferiblemente un valor de pH de  $5,5 \pm 0,2$ . Cuando es una solución oral, la solución tiene preferiblemente un valor de pH de  $5,5 \pm 0,2$ .

La cantidad en peso del compuesto farmacéutico en una solución inyectable está generalmente comprendido en el intervalo de 0,01 mg por ml a 200 mg por ml; y preferiblemente de 0,1 mg a 50 mg por ml; y más preferiblemente de 1 mg a 30 mg por ml.

15 La cantidad en peso del compuesto farmacéutico en una solución oral está comprendida generalmente en el intervalo de 0,01 mg por ml a 100 mg por ml; preferiblemente de 0,1 mg a 50 mg por ml; e más preferiblemente de 1 mg a 20 mg por ml.

20 Habitualmente, la solución es acuosa o alcohólica. En una realización preferida de la invención, la solución es una solución acuosa: se utiliza agua como disolvente, preferiblemente agua purificada para una solución acuosa oral y agua para inyectables exenta de pirógenos para la formulación inyectable.

La solución puede administrarse directamente por vía intravenosa, intramuscular o parenteral, o diseñarse como soluciones en infusión o concentrados como complementos para infusiones.

25 Las sustancias para ajustar el valor del pH son tampones fisiológicos. Un sistema de tampón mantiene el pH de las composiciones. Los sistemas de tampón comprenden mezclas de cantidades apropiadas de ácido tales como ácido fosfórico, succínico, tartárico, láctico o cítrico, y una base, en particular hidróxido de sodio o fosfato ácido disódico. Lo ideal es que el tampón tenga suficiente capacidad para permanecer en el intervalo de pH deseado tras la dilución con una bebida neutra, ligeramente ácida o ligeramente básica.

Ejemplos de tampones son el ácido acético, el fosfato y el ácido cítrico. Los mejores resultados se obtienen con el ácido acético y el ácido cítrico.

30 Pueden añadirse a la solución excipientes farmacéuticamente aceptables, tales como conservantes y agentes de formulación. Se incluyen conservantes en los preparados para suprimir o inhibir el crecimiento de microorganismos introducidos de forma involuntaria durante la preparación o utilización y son por consiguiente ingredientes esenciales. La elección de un conservante adecuado para una preparación depende del pH, de la compatibilidad con otros ingredientes, de la vía de administración, de la dosis y la frecuencia de administración del preparado, de los  
35 coeficientes de reparto con ingredientes y de los recipientes o cierres, del grado y tipo de contaminación, de la concentración requerida, y de la frecuencia del efecto antimicrobiano

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de una solución estable en donde una solución del compuesto farmacéutico se ajusta a un valor de pH comprendido entre 4,5 y 6,5.

40 Según la invención, la solución además puede contener cloruro sódico o acetato sódico para la formulación inyectable y edulcorantes, aromatizantes, agentes de sabor agradable para las formulaciones orales. Además, mejoraron la percepción general de dulzor y sabor

45 Los edulcorantes farmacéuticamente aceptables comprenden preferiblemente al menos un edulcorante intenso tal como sacarina, sacarina sódica o cálcica, aspartamo, acesulfamo potásico, de sodio cyclamato, alitamo, un edulcorante de dihidrochalcona, monelina, esteviósido o sucralosa (4,1',6'-triclora-4,1',6'-tridesoxigalactosucrosa), preferiblemente sacarina, sacarina sódica o cálcica, y opcionalmente un edulcorante a granel tal como sorbitol, manitol, fructosa, sacarosa, maltosa, isomaltosa, glucosa, jarabe de glucosa hidrogenada, xilitol, caramelo o miel.

El edulcorante intenso se emplea convenientemente en bajas concentraciones. Por ejemplo, en el caso de la sacarina sódica, la concentración puede variar desde 0,01% a 0,1% (p/v) referida al volumen total de la formulación final, y preferiblemente es aproximadamente 0,05% (p/v).

50 El edulcorante a granel, tal como sorbitol, puede utilizarse eficazmente en cantidades mayores que varían desde aproximadamente 10% a aproximadamente 35% (p/v, peso/volumen), preferiblemente desde aproximadamente 15% a 30% (p/v), más preferiblemente aproximadamente 25 % (p/v).

Cuando el sorbitol se utiliza como un edulcorante a granel se utiliza preferiblemente como una solución acuosa que contiene 70% (p/p) de sorbitol.

- 5 Los aromatizantes farmacéuticamente aceptables que pueden enmascarar los ingredientes de sabor amargo en las formulaciones de baja dosis son preferiblemente aromatizantes de frutas tales como cereza, frambuesa, grosella, sabor a fresa, sabor a bombón de chocolate, sabor a menta fresca, sabor a fantasía y sabores fuertes similares farmacéuticamente aceptables. Cada sabor puede estar presente en la composición final en una concentración que varía desde el 0,05% a 1% (p/v).

Se utilizan convenientemente combinaciones de dichos sabores fuertes. Preferiblemente se utiliza un aromatizante que no experimente ningún cambio o pérdida de sabor y color en las condiciones ácidas de la formulación.

- 10 Preferiblemente; la solución inyectable contiene cloruro sódico.

Para preparar las soluciones, se prepara el 80% de la cantidad de agua requerida y el compuesto farmacéutico y los demás excipientes se disuelven por agitación. Cuando la disolución se completa, el pH se verifica y ajusta si es necesario al pH deseado, preferiblemente alrededor de 5,5 ( $\pm 0,5$ ). Esta solución se prepara hasta el volumen final con agua.

- 15 Para la formulación inyectable, la solución obtenida de esta manera se esteriliza por filtración mediante filtros convencionales a prueba de patógenos y a continuación se distribuye en recipientes apropiados para preparados inyectables (ampollas o viales) y esterilizados después. El agua utilizada en el proceso de preparación es estéril y está exenta de pirógenos.

- 20 Las soluciones orales se filtran en filtros apropiados y se distribuye en recipientes apropiados para administración oral.

La presente invención se refiere además a una utilización de una solución estable para la preparación de un medicamento para una aplicación terapéutica.

La presente invención se refiere además a una utilización de una solución estable para el tratamiento de enfermedades.

- 25 La presente invención se refiere además a un método para el tratamiento de un paciente que comprende la administración a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución estable.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica que comprende una solución estable con un valor de pH comprendido entre 4,5 y 6,5.

- 30 La presente invención se refiere además a un preparado farmacéutico líquido que comprende una solución estable de brivaracetam con un valor de pH comprendido entre 4,5 y 6,5, conteniendo este preparado menos del 0,2 % (en peso) de impurezas (impurezas que incluyen los productos de degradación).

La solución oral de la invención es particularmente útil para la administración en niños o en pacientes adultos para quienes la administración de comprimidos no es posible.

- 35 Otra ventaja de la invención se encuentra en el hecho de que la solución inyectable permite rápidas intervenciones en casos de emergencia o crisis, o para aquellos pacientes para los que la administración de cualquier formulación por vía oral no es posible. Estas características de brivaracetam le hacen ideal para su administración en formulaciones líquidas a diferencia de la mayoría de los demás fármacos, con las mismas indicaciones, que son muy poco solubles en agua.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención sin limitar sin embargo su alcance.

- 40 Ejemplo 1. Soluciones de brivaracetam - 20 mg/ml - 1 ml de solución en 1,5 ml viales de vidrio sellados.

Se preparan soluciones a diferentes pH (pH natural (no tamponadas) y pH 4,5, 5,0, 5,5, 6,0. El pH se controla mediante un tampón adecuado con objeto de obtener el pH deseado (en el ejemplo por citrato 50 mM).

La solución se distribuye en viales de vidrio sellados de 1,5 ml.

Se lleva a cabo un ensayo de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 80°C.

- 45 Se mide el pH de varias soluciones al principio del ensayo y después de 2 semanas, 4 semanas y 10 semanas. Las cantidades de productos de degradación en las soluciones de brivaracetam se dosifican en las diversas soluciones.

Los resultados se resumen en las tablas 1, 2 y 3 siguientes.

## ES 2 474 945 T3

Tabla 1 Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 2 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

5 Tabla 2: Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 4 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

Tabla 3: Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 10 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

- 10 Estos resultados demuestran que la solución de brivaracetam es estable en el intervalo de pH de 4,5 a 6,5. Estos resultados demuestran claramente que la cantidad de degradación es la menor para una solución que tiene un intervalo de pH de 5,0 a 6,0.

Ejemplo 2 (no según la invención) soluciones de seletracetam- 10 mg/ml - 1 ml de solución en viales de vidrio sellados de 1,5 ml.

- 15 Se preparan soluciones a diferentes pH (pH natural (sin tamponar) y pH 4,5, 5,0, 5,5, 6,0. El pH se controla mediante un tampón adecuado con objeto de obtener el pH deseado (en el ejemplo: acetato 50 mM).

La solución se distribuye en viales de vidrio sellados de 1,5 ml.

Se lleva a cabo un ensayo de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 80°C.

- 20 Se mide el pH de varias soluciones al principio del ensayo y después de 2 semanas, 4 semanas y 10 semanas. Las cantidades de productos de degradación en las soluciones de seletracetam se dosifican en las diversas soluciones.

Los resultados se resumen en las tables siguientes.

## ES 2 474 945 T3

Tabla 4: Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 2 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

5 Tabla 2: Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 4 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

Tabla 3: Suma de todos los productos de degradación detectados (% de áreas relativas) tras 10 semanas de estabilidad a 25°C, 40°C, 60°C y 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

- 10 Estos resultados demuestran que la solución de seletracetam es estable en el intervalo de pH de 4,5 a 6,5. Estos resultados demuestran claramente que la cantidad de degradación es la menor para una solución que tiene un intervalo de pH de 5,0 a 6,0.

## ES 2 474 945 T3

Ejemplo 3: Solución inyectable de brivaracetam - 50 mg/ml - Vial

La composición de la solución es la siguiente:

Brivaracetam		50 mg
Acetato sódico		13,5 mg
Ácido acético glacial		c.s. para pH = 5,5
Cloruro sódico		45 mg
Agua para inyectables	c.s. para	5 ml

Brivaracetam, cloruro sódico y acetato sódico se disuelven en 80% de la cantidad de agua para inyectables.  
 El pH se ajusta a 5,5 mediante una solución de ácido acético 0,1 N.  
 El volumen requerido se completa con agua para inyectables.  
 La solución se filtra en un filtro de 0,22 µm precedido de un prefiltro.  
 Se rellenan viales de vidrio de 6 ml.  
 Las ampollas selladas o los viales cerrados se esterilizan por esterilización con vapor (20 minutos en autoclave, 121°C).  
 La solución inyectable de brivaracetam es muy fácil de preparar y no contiene excipiente en exceso.

Ejemplo 4. Solución oral 1 mg/ml - Brivaracetam

5 La composición de la solución es la siguiente:

Compuestos		mg
Brivaracetam		5,00
Agua purificada		3000,00
Metilparabeno		5,00
Ácido cítrico		4,475
Citrato sódico dihidratado		14,70
Carboximetilcelulosa sódica		25,00
Sucralosa		20,00
Sorbitol en solución		1199,00
Glicerol		760,00
aromatizante		28,00
Agua purificada	ad	5,00 ml

En un depósito de acero inoxidable, el 90% del glicerol se transfiere y se añade metilparabeno. La disolución se obtiene calentando mientras se agita rápidamente.  
 En otro depósito, se transfiere el agua purificada y se disuelven citrato sódico y ácido cítrico.  
 Se añade brivaracetam en agitación hasta que se consigue la disolución completa.  
 Se mezclan ambas soluciones.  
 Se añade agua hasta el volumen final y se homogeneiza el preparado.  
 Se controla el pH (pH = 5,6 ± 0,3) con un pHmetro.  
 El preparado se filtra en un filtro de cartucho de 40 µm.

## ES 2 474 945 T3

Ejemplo 5 (no según la invención) Solución intravenosa de seletacetam - 100 mg/ml - vial

La composición de la solución es la siguiente.

Seletacetam	100 mg
Acetato sódico	2,7 mg
Cloruro sódico	9 mg
Ácido acético glacial	c.s. para pH = 5,5
Agua para inyectables	c.s. para 1 ml
<p>Seletacetam, cloruro sódico y acetato sódico se disuelven en 80% de la cantidad de agua para inyectables.                      El pH se ajusta a 5,5 mediante ácido acético 0,1 N para inyectables.                      El volumen requerido se completa con agua para inyectables.                      Las ampollas selladas o los viales cerrados se esterilizan por esterilización con vapor (Autoclave, 30 minutos, 121°C).</p>	

Ejemplo 6 - Solución oral de brivaracetam, 10 mg/ml

5 La composición de la solución es la siguiente.

Componentes	mg/ml
Metilparabeno	1
Ácido cítrico	0,895
Citrato sódico dihidratado	2,94
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose®)	5
Brivaracetam	10
Sucralosa	40
Sorbitol en solución	239,8
Glicerina,	152
Aromatizante, Artificial (frambuesa)	5,6
Agua purificada	c.s.
<p>La solución oral se prepara como se describe en el ejemplo 4.                      El pH se controla (<math>pH = 5,4 \pm 0,2</math>) con un pHmetro.                      La solución oral es estable. Además, es una solución oral acuosa organolépticamente aceptable.</p>	

Ejemplo 7 - Solución oral de Brivaracetam, 1 mg/ml

La composición de la solución es la siguiente.

Componentes	mg/ml
Metilparabeno,	1
Ácido cítrico	0,895
Citrato sódico dihidratado,	2,94
Carboximetilcelulosa sódica (Blanose®)	5
Brivaracetam	1
Sucralosa	4
Sorbitol en solución	239,8
Glicerina,	152
Aromatizante, Artificial (frambuesa)	5,6
Agua purificada	c.s.
La solución oral se prepara como se describe en el ejemplo 4.	
El pH se controla (pH = 5,5 ± 0,2) con un pHmetro.	
La solución oral es estable.	

Ejemplo 8: Ensayo de unión a LBS

5 [LBS indica el sitio de unión a Levetiracetam, véase M. Noyer *et al.*, *Eur. J. Pharmacol.*, 286 (1995) 137-146.]

La constante de inhibición ( $K_i$ ) de un compuesto se determina en experimentos de unión competitiva midiendo la unión de una sola concentración de un ligando radioactivo en equilibrio con diversas concentraciones de la sustancia del ensayo no marcada. La concentración de la sustancia del ensayo que inhibe el 50% de la unión específica del radioligando se denomina  $CI_{50}$ . La constante de disociación del equilibrio  $K_i$  es proporcional a la  $CI_{50}$  y se calcula utilizando la ecuación de Cheng y Prusoff (Cheng Y. *et al.*, *Biochem. Pharmacol.* 1972, 22, 3099-3108).

10

El intervalo de concentración normalmente incluye 6 unidades log con etapas variables (de 0,3 a 0,5 log). Se realizaron ensayos en mono- o duplicado, cada determinación de  $K_i$  se realiza en dos muestras diferentes de la sustancia de ensayo.

15

Se homogeneiza la corteza cerebral de ratas Sprague-Dawley machos de 200-250 g utilizando un homogeneizador Potter S (10 golpes a 1.000 rpm; Braun, Alemania) en 20 mmol/l de Tris-HCl (pH 7,4), 250 mmol/l de sacarosa (tampón A); todas las operaciones se realizan a 4°C. El homogeneizado se centrifuga a 30.000g durante 15 min. El sedimento de membranas en bruto obtenido se vuelve a poner en suspensión en 50 mmoles/l Tris-HCl (pH 7,4), (tampón B) y se incuba 15 min a 37 °C, se centrifuga a 30.000xg durante 15 min y se lava dos veces con el mismo tampón. El sedimento final se vuelve a poner en suspensión en tampón A a una concentración de proteína que varía de 15 a 25 mg/ml y se conserva en nitrógeno líquido.

20

25

Las membranas (150-200 µg de proteica/ensayo) se incuban at 4°C durante 120 min en 0,5 ml de 50 mmol/l tampón Tris-HCl (pH 7,4) que contiene 2 mmoles/l  $MgCl_2$ , 1 a  $2 \times 10^{-9}$  mol/l de [3H]-2-[4-(3-azidofenil)-2-oxo-1-pirrolidinil]butanamida y aumentando las concentraciones de la sustancia de ensayo. La unión no específica (UNE) se define como la unión residual observada en presencia de una concentración de la sustancia de referencia (p. ej.,  $10^{-3}$  mol/l de levetiracetam) que se une esencialmente a todos los receptores. Los radioligandos unidos a la membrana y los libres se separan por filtración rápida en filtros de fibra de vidrio (equivalente a GF/C o GF/B de Whatman; VEL, Bélgica) impregnados previamente en polietilimina al 0,1% y  $10^{-3}$  mol/l de levetiracetam para reducir la unión no específica. Las muestras y los filtros se aclaran al menos con 6 ml de tampón Tris-HCl 50 mmol/l (pH 7,4). Todo el procedimiento de filtración no supera los 10 segundos por muestra. Se hace un recuento de la

radioactividad atrapada sobre los filtros por centelleo líquido en un contador  $\beta$  (Tri-Carb 1900 o TopCount 9206, Camberra Packard, Bélgica, o cualquier otro contador equivalente). El análisis de los datos se realiza por un método de ajuste no lineal de la curva computerizado utilizando una serie de ecuaciones que describen varios modelos de unión que suponen poblaciones de receptores independientes que no interactúan lo que obedece a la ley de masas.

- 5 Los compuestos según la invención, y en particular brivaracetam y seletacetam, presentaron valores de pKi de 6,0 y mayores.

#### Ejemplo 9 : Modelo animal de ratones sensibles al ruido

- 10 El objetivo de este ensayo es evaluar la potencia anticonvulsionante de un compuesto en ratones susceptibles al ruido, un modelo animal genético con ataques reflejos. En este modelo de epilepsia primaria generalizada, los ataques se provocan sin estimulación eléctrica o química y los tipos de ataque son, al menos en parte, similares en su fenomenología clínica a los ataques que se producen en el hombre (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1998), 2, 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41).

- 15 Se utilizaron ratones macho o hembra genéticamente sensibles al sonido (14-28 g; N=10), procedentes de una cepa DBA originalmente seleccionados por el Dr. Lehmann de Laboratory of Acoustic Physiology (Paris) y criados en la unidad de cría de animales de UCB Pharma Sector desde 1978. El diseño experimental consistió en varios grupos, recibiendo un grupo el control de vehículo y los otros grupos dosis diferentes del compuesto de ensayo. Los compuestos se administran por vía intraperitoneal 60 minutos antes de la inducción de ataques audiógenos. El intervalo de las dosis administradas tenía una progresión logarítmica, generalmente entre  $1,0 \times 10^{-5}$  mol/kg y  $1,0 \times 10^{-3}$  mol/kg, pero si es necesario se ensayan dosis menores o mayores.

- 20 Para el ensayo, los animales se colocaron en pequeñas jaulas, un ratón por jaula, en una cámara de sonido atenuado. Tras un periodo de orientación de 30 segundos, el estímulo acústico (90 dB, 10-20 kHz) se proporciona durante 30 segundos mediante altavoces colocados encima de cada jaula. Durante este intervalo, se observa a los ratones y se registra la presencia de las 3 fases de actividad espasmódica, concretamente marcha descontrolada, convulsiones clónicas y tónicas. Se calcula la proporción de ratones protegidos contra la marcha descontrolada y las convulsiones clónicas y tónicas, respectivamente.

Para los compuestos activos, se calculó un valor de ED<sub>50</sub>, es decir la dosis que produce el 50% de protección con relación al grupo de referencia, junto con el 95% de los límites de confianza, utilizando un análisis Probit (SAS/STAT® Software, versión 6.09, procedimiento PROBIT) de las proporciones de ratones protegidos para cada una de las 3 fases de la actividad de la convulsión.

- 30 Los compuestos según la invención, y en particular brivaracetam y seletacetam, presentaban valores de ED<sub>50</sub> de 1,0E-04 o menores.

#### Ejemplo 10: Biodisponibilidad y seguridad de una formulación intravenosa de brivaracetam

Brivaracetam es un fármaco antiepiléptico con gran afinidad para con la proteína SV2A de las vesículas sinápticas.

- 35 Una primera etapa del estudio realizado en un cruce de 3 vías en 24 individuos sanos (12 hembras, 12 machos) compara la biodisponibilidad de una sola dosis de comprimidos orales de 10 mg de brivaracetam frente a 10 mg de brivaracetam administrados en forma de una infusión intravenosa de 15 minutos, y en forma de inyección IV. En una segunda etapa, un estudio de aumento de la dosis única (25 mg, 50 mg, 100 mg y 150 mg) se lleva a cabo en 4 grupos consecutivos de 6 pacientes (3 hembras, 3 machos) para obtener información y en forma de una inyección i. v. rápida, para evaluar la farmacocinética de brivaracetam en estos regímenes de dosificación y para explorar la proporcionalidad de la dosis.

10 mg de Brivaracetam administrados ya sea mediante una infusión i. v. de 15 minutos o mediante una inyección i. v. rápida es bioequivalente a una dosis única de 10 mg de comprimido oral de brivaracetam (intervalos de 90% de confianza de relaciones geométricas ambos de C<sub>max</sub> como de AUC estaban completamente contenidas dentro del intervalo de bioequivalencia de 80-125%).

- 45 Brivaracetam (de 25 mg a 150 mg) administrado en forma de infusión i. v. o inyección i. v. rápida es inocuo y bien tolerado. Los parámetros farmacocinéticos de brivaracetam después de la infusión i. v. y de la inyección i. v. fueron similares. Los aumentos de exposición son proporcionales a la dosis administrada en el intervalo de la dosis (25-150 mg).

**REIVINDICACIONES**

1. Una solución estable de un compuesto farmacéutico que es (2S)-2-((4R)-2-oxo-4-propil-pirrolidin-1-il)butanamida, caracterizado porque tiene un valor de pH entre 4,5 y 6,5.
2. La solución según la reivindicación 1, caracterizada porque los valores de pH están comprendidos entre 5,0 y 6,0.
- 5 3. La solución según la reivindicación 1, caracterizada porque es una solución inyectable, estando comprendida la cantidad del compuesto farmacéutico en el intervalo de 0,01 mg por ml a 200 mg por ml.
4. La solución según la reivindicación 1, caracterizada porque es una solución oral, estando comprendida la cantidad del compuesto farmacéutico en el intervalo de 0,01 mg por ml a 100 mg por ml.
5. La solución según la reivindicación 1, caracterizada porque es una solución inyectable que tiene un valor de pH de  
10  $5,5 \pm 0,2$ .
6. La solución según la reivindicación 1, caracterizada porque es una solución oral que tiene un valor de pH de  $5,5 \pm 0,2$ .