



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2391349 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.15
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.07.23
(86)	Europeisk søknadsnr	10701245.2
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.01.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.07
(30)	Prioritet	2009.01.29, EP, 09100083
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	UCB Pharma, S.A., 60, allée de la Recherche, 1070 Brussels, BE-Belgia
(72)	Oppfinner	CUYPERS, Serge, c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia BERWAER, Monique, c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia FANARA, Domenico, c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia BARILLARO, Valery, c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytiske sammensetninger omfattende 2-okso-1 pyrrolidinderivater
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/131322 U.S. National Institutes of Health: "Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam" ClinicalTrialsFeeds.org 27 October 2008 (2008-10-27), XP002572305 Retrieved from the Internet: URL: http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00736931 > [retrieved on 2010-03-10] SHANGRAW R F ET AL: "Characterization of the tableting properties of [beta]-cyclodextrin and the effects of processing variables on inclusion complex formation, compactibility and dissolution" DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 18, no. 17, 1 November 1992 (1992-11-01), pages 1831-1851, XP008106571 ISSN: 0363-9045 "Cyclodextrins" In: ROWE R C ET AL: "Handbook of pharmaceutical excipients. Fifth edition", 2006, PHARMACEUTICAL PRESS, London, UK pages 217-221,

Beskrivelse

[0001] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en farmasøytisk sammensetning av 2-okso-1-pyrrolidinderivater, en prosess for fremstilling derav og terapeutiske anvendelser derav.

5 **[0002]** Internasjonal patentsøknad med publikasjonsnummer WO 01/62726 offentliggjør 2-okso-1-pyrrolidinderivater og fremgangsmåter for fremstilling av disse. Den offentliggjør spesielt forbindelsen (2S)-2-[(4R)-2-okso-4-propyl-pyrrolidin-1-yl]butanamid, kjent under det internasjonale ikke-beskyttede navnet Brivaracetam.

10 **[0003]** Internasjonal patentsøknad med publikasjonsnummer WO 2005/121082 beskriver en prosess for fremstilling av 2-okso-1-pyrrolidinderivater og offentliggjør spesielt en prosess for fremstilling av (2S)-2-[(4S)-4-(2,2-difluorvinyl)-2-okso-pyrrolidin-1-yl]butanamid, kjent under det internasjonale ikke-beskyttede navnet Seletracetam.

15 **[0004]** 2-okso-1-pyrrolidinderivater er derfor særlig nyttige i den farmasøytiske industrien.

[0005] Brivaracetam er effektiv i behandlingen av epilepsi. U.S. National Institutes of Health: "Clinical Study in Healthy Volunteers to Investigate the Neurocognitive Effects of a New Antiepileptic Drug: Brivaracetam", (Klinisk studie med friske frivillige for å undersøke de nevrokognitive effektene av et nytt antiepileptisk legemiddel: Brivaracetam), ClinicalTrialsFeeds.org, 27. oktober 2008 (<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00736931>) offentliggjør tabletter som omfatter det antiepileptiske legemidlet Brivaracetam. En klinisk studie evaluerte effekten og sikkerheten av Brivaracetam (5, 20 og 50 mg per dag) i tilleggs-behandlingen av voksne pasienter med refraktære partielle startanfall (eng.: refractory partial onset seizures), med eller uten sekundær generalisering. Brivaracetam er også effektiv i behandling av pasienter med postherpetisk nevralgi.

25 **[0006]** Seletracetam er effektiv i behandlingen av epilepsi. To studier ble gjennomført med Seletracetam ved epilepsi som evaluerte effekten og sikkerheten av Seletracetam i tilleggsbehandlingen av partielle startanfall hos svært refraktære voksne pasienter som for tiden mottar opptil tre samtidige antiepileptiske legemidler.

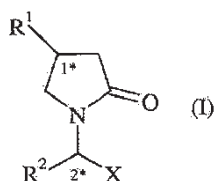
[0007] Ett av formålene med oppfinnelsen er en farmasøytisk sammensetning som kan administreres peroralt for å oppnå en umiddelbar frigjøring av farmasøytisk aktive stoffer.

35 **[0008]** Med tanke på at Brivaracetam og Seletracetam klassifiseres som BCS I, bør den resulterende *in vitro*-løsningen (USP<711>apparat nr. 2) ifølge Guidance for Industry Immediate Release Solid Oral Dosage Forms the composition, In Vitro Dissolution Testing, (Center for Drug Evaluation and Research November 1995) oppfylle kriteriet om testen beskrevet i tilfellet A av oppløsningsdokumentasjonen: Oppløsning av 85 % i 15 minutter i 900 ml 0,1 N HCl. Hvis det mislykkes bør det

oppfylle testen beskrevet i tilfelle B eller C.

[0009] Som en generell regel forstås begrepet om umiddelbar frigjøring her som ikke å være modifisert eller kontrollert frigjort og har en in-vitro-oppløsningsfrigjøring (USP <711> apparat nr. 2 på minst 75 % i 45 min i et passende bufret vandig medium.

[0010] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en oral farmasøytisk sammensetning, i en fast tablettform, som omfatter partikler, idet disse partiklene omfatter en aktiv bestanddel og 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av partiklene, den aktive bestanddelen er et 2-okso-1-pyrrolidinderivat av formel (I),



der,

R¹ er C₁₋₁₀-alkyl eller C₂₋₆-alkenyl;

R² er C₁₋₁₀-alkyl eller C₂₋₆-alkenyl;

X er -CONR⁴R⁵, -COOH, -COOR³ eller -CN;

R³ er C₁₋₁₀-alkyl;

R⁴ er hydrogen eller C₁₋₁₀-alkyl;

R⁵ er hydrogen eller C₁₋₁₀-alkyl.

[0011] Begrepet "aktiv bestanddel" som anvendt i dette dokumentet er definert som et stoff eller et legemiddel som har en terapeutisk effekt. Det kan også være en blanding av stoffer som har en terapeutisk effekt.

[0012] Mengden av den aktive bestanddelen til stede i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan variere avhengig av pasienten som sammensetningene administreres til, og sykdommen som skal behandles.

[0013] Den orale sammensetningen ifølge oppfinnelsen er i en fast form.

[0014] Begrepet "alkyl", som anvendt i dette dokumentet, er en gruppe som representerer mettede, enverdige hydrokarbonradikaler som har rette (ikke-forgrenede), forgrenede eller sykliske rester, eller kombinasjoner av disse. Alkyl omfatter fortrinnsvis 1 til 10 karboner. Mer fortrinnsvis omfatter alkyl 1 til 4 karboner.

Eventuelt kan alkylgrupper substitueres med 1 til 5 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen-, hydroksy-, alkoksy-, ester-, acyl-, cyano-, acyloksy-, syre-, amid- eller aminogruppe. Foretrukne alkylgrupper er metyl, etyl, n-propyl, trifluormetyl og trifluoretyl.

[0015] Begrepet "alkenyl" som anvendt i dette dokumentet representerer usubstituert eller substituert forgrenede, uforgrenede eller sykliske hydrokarbonradikaler eller

kombinasjoner av disse som har minst én dobbeltbinding. Alkenyl omfatter fortrinnsvis 2 til 6 karboner. Mer fortrinnsvis omfatter alkenyl 2 til 4 karboner. "Alkenyl"-rester kan eventuelt substitueres med 1 til 5 substituenten uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen-, hydrokso-, alkoksy-, ester-, acyl-, cyano-, acyloksy-,
 5 karboksylsyre-, amid- eller aminogruppe.

[0016] Begrepet "halogen", som anvendt i dette dokumentet representerer et atom av fluor, klor, brom eller jod.

[0017] Begrepet "hydrokso", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formelen -OH.

10 **[0018]** Begrepet "alkoksy", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formelen -OR^a der R^a er C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

[0019] Begrepet "acyl" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen R^bCO-, der R^b representerer et C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

15 **[0020]** Begrepet "ester", som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen -COOR^c der R^c representerer et C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

[0021] Begrepet "cyano", som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen -CN.

[0022] Begrepet "acyloksy" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen -O-COR^d, der R^d er et C₁₋₄alkyl som definert ovenfor eller en arylgruppe.

20 **[0023]** Begrepet "aryl" som anvendt i dette dokumentet representerer et organisk radikal avledet fra et aromatisk hydrokarbon ved fjerning av ett hydrogen, for eksempel ett fenyl.

[0024] Begrepet "karboksylsyre" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen -COOH.

25 **[0025]** Begrepet "aminogruppe", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formelen -NH₂, NHR^e eller NR^fR^e der R^e og R^f er alkylgrupper som definert ovenfor i beskrivelsen.

30 **[0026]** Begrepet "amid", som anvendt i dette dokumentet, refererer til en gruppe av formelen -CO-NH₂, -CO-NHR^g, eller -CO-NR^gR^h, der R^g og R^h er alkylgrupper som definert ovenfor i beskrivelsen.

[0027] Begrepet "sulfonatgruppe" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formelen -O-SO₂-Rⁱ der Rⁱ er et alkyl eller en aryl som definert ovenfor i beskrivelsen. Foretrukne sulfonatgrupper er metansulfonat, para-toluensulfonatgruppe eller trifluormetansulfonat.

35 **[0028]** I en utførelsesform, ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R¹ C₁₋₄-alkyl eller C₂₋₄-alkenyl. I en ytterligere utførelsesform ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er R¹ n-propyl eller 2,2-difluorvinyl.

[0029] I en utførelsesform ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er R² C₁₋₄-alkyl. I en annen utførelsesform ifølge et første aspekt av den foreliggende

oppfinnelsen er R^2 etyl.

[0030] I en utførelsesform ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er $X -CONR^4R^5$, $-COOH$ eller $-COOR^3$, der R^3 er et C_{1-4} -alkyl. I en annen utførelsesform ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er $X -CONR^4R^5$.

5 **[0031]** I en bestemt utførelsesform er R^3 metyl.

[0032] I en utførelsesform ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er R^4 hydrogen eller C_{1-4} -alkyl. I en annen utførelsesform ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er R^4 hydrogen.

10 **[0033]** I en utførelsesform ifølge første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen er R^5 hydrogen eller C_{1-4} -alkyl. I en annen utførelsesform ifølge det første aspektet av den foreliggende oppfinnelsen er R^5 hydrogen.

[0034] Fortrinnsvis er R^1 n-propyl eller 2,2-difluorvinyl; R^2 er etyl; og X er $-CONH_2$. Mer foretrukket velges den aktive bestanddelen fra Brivaracetam og Seletacetam. De beste resultatene oppnås med Brivaracetam.

15 **[0035]** Begrepet "partikler" inkluderer korn, mikrogranuler, mikropartikler, pelleter.

[0036] Vanligvis inneholder den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen partikler, idet partiklene omfatter minst én aktiv bestanddel og minst ett syklodekstrinmiddel. Det finnes ulike typer av farmasøytiske sammensetninger som inneholder partikler, som f.eks. tablett, pulver, korn, kapsel. Partiklene kan også være i en pose, slik som en pose som inneholder en dose av aktiv bestanddel. Så fremstillingen er
20 hendig, og kan deles opp og doseres veldig enkelt.

[0037] Begrepet "syklodekstrinmiddel" som anvendt i dette dokumentet er definert som en farmasøytisk akseptabel eksipiens som er et syklisk oligosakkarid laget av 6-, 7- eller 8 alfa-D-glukopyrannoseenheter, vanlig kjent som henholdsvis alfa-, beta- eller
25 gammasyklodekstrin. Det tilsettes som en kompakteringsmiddel. Vanligvis velges syklodekstrinmidlet blant alfasyklodekstrin, betasyklodekstrin, hydroksypropylbetasyklodekstrin, metylbetasyklodekstrin, sulfobutylbetasyklodekstrin, gamma-syklodekstrin og hydroksypropylgammasyklodekstrin. Vanligvis er syklodekstrinmidlet et betasyklodekstrin. Fortrinnsvis er syklodekstrinmidlet et betasyklodekstrin, som har en krystallinsk struktur i motsetning til amorf syklodekstrin. I en foretrukket utførelsesform er syklodekstrinmidlet et betasyklodekstrin som har et vanninnhold mellom 4 og 18 vekt-%, og fortrinnsvis mellom 5 og 16 vekt-% og mer foretrukket mellom 10 og 16 vekt-%. De beste resultatene er blitt oppnådd med et betasyklodekstrin som har et vanninnhold på mellom 10 og 14 vekt-%.

35 **[0038]** Mer foretrukket er syklodekstrinmidlet betasyklodekstrinet som selges under varemerket Kleptose® eller Betadex®, eller Cavamax® W7.

[0039] Som regel omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0,1 til 50 vekt-% av syklodekstrinmidlet med hensyn til den totale vekten av partiklene. Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,1

til 45 vekt-% av syklodekstrinmidlet. Fortrinnsvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,5 til 40 vekt-% av syklodekstrinmidlet; mer foretrukket 1,0 til 30 vekt-% av syklodekstrinmidlet; og mest foretrukket 1,0 til 15,0 vekt-% av syklodekstrinmidlet i forhold til vekten av partiklene. De beste resultatene er blitt oppnådd i området fra 4,0 til 11,0 vekt-% av syklodekstrinmidlet.

[0040] Partiklene ifølge oppfinnelsen kan også omfatte et desintegreringsmiddel, et fortynningsmiddel, et prosesseringsmiddel, et smøremiddel, et glidende middel og en blanding av disse, som eksipiens.

[0041] Partiklene ifølge oppfinnelsen kan omfatte et desintegrerende middel, som eksipiens.

[0042] Begrepet "desintegreringsmiddel" som anvendt i dette dokumentet er definert som et akselererende middel til oppløsningen av tablettene og dispergeringen av den aktive bestanddelen i vann eller gastrointestinale væsker. Desintegranten kan være til stede i den farmasøytiske sammensetningen i form av en enkel forbindelse eller i form av en blanding av forbindelser.

[0043] Eksempler på desintegrant er stivelser, pregelatinisert stivelse, natriumkrysskarmellose, også referert til som tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose, og tverrbundet polyvinylpyrrolidon. Foretrukne desintegranter ifølge den foreliggende oppfinnelsen er tverrbundet polyvinylpyrrolidon, natriumstivelsesglykolat og natriumkrysskarmellose. Mer foretrukket er desintegranten natriumkrysskarmellose (tverrbundet karboksymetylcellulosenatrium).

[0044] Fortrinnsvis omfatter partiklene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0,5 til 25 vekt-% per desintegrant, mer foretrukket 1,0 til 15 vekt-% av desintegranten, mest foretrukket 1,5 til 8 vekt-% av desintegranten, med hensyn til vekten av partiklene. De beste resultatene er blitt oppnådd i området 2,0 til 5 vekt-% av desintegranten.

[0045] Partiklene ifølge oppfinnelsen kan også omfatte fortynningsmidler som eksipient.

[0046] Begrepet "fortynningsmiddel" som anvendt i dette dokumentet er definert som et middel som anvendes som fyllstoff for å oppnå det ønskede sammensetningsvolumet eller vekten. Fortynningsmidlet kan være til stede i den farmasøytiske sammensetningen i korn i form av en enkelt forbindelse eller i form av en blanding av forbindelser.

[0047] Eksempler på fortynningsmiddel er, men er ikke begrenset til, laktose, stivelse, pregelatinisert stivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, forkislet mikrokrySTALLinsk cellulose, celluloseacetat, dekstrose, mannitol, natriumfosfat, kaliumfosfat, kalsiumfosfat, fruktose, maltose, sorbitol eller sukrose. Foretrukne fortynningsmidler er laktose og stivelse. Et mer foretrukket fortynningsmiddel er laktosemonohydrat, vannfri laktose eller en blanding av disse. De beste resultatene er oppnådd med laktosemonohydrat.

[0048] Vanligvis omfatter partiklene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 5 til 95 vekt-% per fortynningsmiddel i forhold til vekten av partiklene. Fortrinnsvis omfatter partiklene 10 til 90 vekt-% per fortynningsmiddel med hensyn til den totale vekten av partiklene. Mer foretrukket omfatter partiklene 30 til 90 vekt-% av fortynningsmidlet med hensyn til vekten av partiklene.

[0049] Partiklene ifølge oppfinnelsen kan også omfatte smøremiddel som eksipiens.

[0050] Eksempler på smøremidler er, men er ikke begrenset til, talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, poloksamer, natriumlaurylsulfat, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje. Et foretrukket smøremiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen er magnesiumstearat.

[0051] Vanligvis omfatter partiklene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0 til 5,50 vekt-% av smøremidlet i forhold til den totale vekten av partiklene. Fortrinnsvis omfatter partiklene 0,001 til 2,50 vekt-% av smøremidlet. Mer foretrukket omfatter partiklene 0,01 til 2,0 vekt-% av smøremidlet i forhold til den totale vekten av partiklene.

[0052] Den foreliggende oppfinnelsen omfatter fortrinnsvis partiklene som en dispergert fase i en fast kontinuerlig fase, eksternt til kornene. Den faste eksterne fasen kan være en matrisefase (f.eks. i en tablett) eller en blanding av eksipienter (f.eks. i en kapsel eller en pose).

[0053] Partiklene ifølge oppfinnelsen kan også omfattes i en ekstern fase som omfatter andre inaktive bestanddeler, slik som en desintegrant, et fortynningsmiddel, et prosesseringsmiddel, et smøremiddel, et glidende middel og en blanding av disse, som eksipiens. Partiklene blandes med en ekstern fase.

[0054] Eksempler på smøremidler er, men er ikke begrenset til, talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, poloksamer, natriumlaurylsulfat, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje. Foretrukket smøremiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen er magnesiumstearat.

[0055] Vanligvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse 0 til 5,50 vekt-% av smøremidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen. Fortrinnsvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,5 til 2,50 vekt-% av smøremidlet. Mer foretrukket omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,5 til 2,0 vekt-% av smøremidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

[0056] Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan omfatte en desintegrant, som eksipiens.

[0057] Eksempler på desintegrant er stivelser, pregelatinert stivelse, natriumkrysskarmellose, også referert til som tverrbundet natriumkarboksymetylcellulose og polyvinylpyrrolidon. Foretrukne desintegranter ifølge den foreliggende oppfinnelsen er polyvinylpyrrolidon, natriumstivelsesglykolat og natriumkrysskarmellose. Mer

foretrukket er desintegranten natriumkrysskarmellose (tverrbundet karboksymetyl-cellulosenatrium).

[0058] Fortrinnsvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse 0 til 7,0 vekt-% av desintegranten, mer foretrukket 1,5 til 6,0 vekt-% av desintegranten, mest foretrukket 3,0 til 5,0 vekt-% av desintegranten, med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

[0059] Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfattes i en eksterne fase. Den eksterne fasen kan omfatte fortynningsmidler, smøremidler og/eller glidemiddel som eksipient. Fortrinnsvis omfatter ikke den eksterne fasen en aktiv bestanddel.

[0060] Eksempler på fortynningsmiddel er, men er ikke begrenset til, laktose, stivelse, pregelatinisert stivelse, mikrokrySTALLinsk cellulose, forkislet mikrokrySTALLinsk cellulose, celluloseacetat, dektrose, mannitol, natriumfosfat, kaliumfosfat, kalsiumfosfat, fruktose, maltose, sorbitol eller sukrose. Foretrukne fortynningsmidler er laktose og stivelse. Mer foretrukket er fortynningsmidlet laktosemonohydrat, vannfri laktose, eller en blanding av disse. De beste resultatene er blitt oppnådd med vannfri laktose.

[0061] Som regel omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen 5 til 90 vekt-% av fortynningsmidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen. Fortrinnsvis omfatter den 10 til 90 vekt-% fortynningsmiddel. Mer foretrukket omfatter den 15 til 60 vekt-% fortynningsmiddel med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

[0062] Den eksterne fasen av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte et smøremiddel.

[0063] Eksempler på smøremidler er, men er ikke begrenset til, talkum, magnesiumstearat, kalsiumstearat, poloksamer, natriumlaurylsulfat, stearinsyre, hydrogenert ricinusolje. Foretrukket smøremiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen er magnesiumstearat.

[0064] Vanligvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge foreliggende oppfinnelse 0,25 til 5,50 vekt-% av smøremidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen. Fortrinnsvis omfatter den 0,5 til 2,50 vekt-% av smøremidlet. Mer foretrukket omfatter den 0,5 til 2,0 vekt-% smøremiddel med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

[0065] Den eksterne fasen av den farmasøytiske sammensetningen kan også omfatte et glidemiddel.

[0066] Eksempler på glidemidler er, men er ikke begrenset til, kolloidalt silisiumdioksid og talkum. Foretrukket glidemiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen er kolloidalt silisiumdioksid.

[0067] Vanligvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0 til 5,00 vekt-% per glidemiddel i forhold til den totale vekten

av sammensetningen. Fortrinnsvis omfatter sammensetningen 0 til 2,50 vekt-% glidemiddel. Mer foretrukket omfatter sammensetningen 0 til 2,0 vekt-% glidemiddel i forhold til den totale vekten av sammensetningen.

[0068] I en utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter Brivaracetam som aktiv bestanddel og 0,1-til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av partiklene. Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 0,5 til 25 vekt-% av desintegranten; og
- 5 til 95 vekt-% av fortynningsmidlet; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0069] Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 50 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 1,0 til 15 vekt-% av desintegranten; og
- 10 til 90 vekt-% fortynningsmiddel; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0070] Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 1,0 til 30 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 1,5 til 8 vekt-% av desintegranten; og
- 30 til 90 vekt-% fortynningsmiddel; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0071] I en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter Brivaracetam, som aktiv bestanddel; 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel med hensyn til den totale vekten av partiklene; natriumkrysskarmellose; og laktosemonohydrat.

[0072] Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 0,5 til 25 vekt-% natriumkrysskarmellose; og
- 5 til 95 vekt-% laktosemonohydrat; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0073] Spesielt, omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 50 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 2,0 til 15 vekt-% natriumkrysskarmellose; og
- 10 til 90 vekt-% laktosemonohydrat; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0074] Spesielt omfatter den farmasøytiske sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 1,0 til 30 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 2,0 til 8 vekt-% av natriumkrysskarmellose; og
- 30 til 90 vekt-% laktosemonohydrat; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

[0075] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter 10,00 mg Brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 19,40 mg laktosemonohydrat og 1,00 mg natriumkrysskarmellose.

[0076] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter 10,00 mg Brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 19,30 mg vannfri laktose, 19,40 mg laktosemonohydrat og 2,00 mg natriumkrysskarmellose.

[0077] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter 25,00 mg Brivaracetam, 6,75 mg betasyklodekstrin, 48,50 mg laktose og 2,50 mg natriumkrysskarmellose.

[0078] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen omfatter sammensetningen partikler, idet partiklene omfatter 50,00 mg Brivaracetam, 13,50 mg betasyklodekstrin, 97,00 mg laktose og 5,00 mg natriumkrysskarmellose.

[0079] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter partikler og farmasøytisk akseptable additiver, partiklene omfatter 10,00 mg Brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 19,40 mg laktosemonohydrat og 1,00 mg natriumkrysskarmellose; og additivene omfatter 1,00 natriumkrysskarmellose, 19,30 mg vannfri laktose og 0,60 mg magnesiumstearat.

[0080] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter partikler og farmasøytisk akseptable additiver, partiklene omfatter 10,00 mg Brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 45,00 mg laktosemonohydrat og 2,00 mg natriumkrysskarmellose; og i den eksterne fasen omfatter additivene 2,00 mg natriumkrysskarmellose, 45,10 mg vannfri laktose og 1,20 mg magnesiumstearat.

[0081] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter partikler og farmasøytisk akseptable additiver, partiklene omfatter 25,00 mg Brivaracetam, 6,75 mg betasyklodekstrin, 48,50 mg laktosemonohydrat og 2,50 mg natriumkrysskarmellose og additivene omfatter 2,50 natriumkrysskarmellose, 48,25 mg vannfri laktose og 1,50 mg magnesiumstearat.

[0082] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter partikler og farmasøytisk akseptable additiver, partiklene omfatter 50,00 mg Brivaracetam, 13,50 mg betasyklodekstrin, 97,00 mg laktosemonohydrat og 5,00 mg natriumkrysskarmellose, og additivene omfatter 5,00 natriumkrysskarmellose, 96,50 mg vannfri laktose og 3,00 mg magnesiumstearat.

[0083] I en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter partikler og farmasøytisk akseptable additiver, partiklene omfatter 9,2 mg Brivaracetam, 2,50 mg betasyklodekstrin, 41,5 mg laktosemonohydrat og 1,80 mg natriumkrysskarmellose, og additivene omfatter 1,80 natriumkrysskarmellose, 41,6 mg vannfri laktose, 0,5 mg kolloidalt silisiumdioksid, og 1,10 mg magnesiumstearat.

[0084] Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen fremstilles vanligvis ved tørr granulering. Prosessen for fremstilling av partiklene ifølge oppfinnelsen omfatter

- et første trinn der den aktive bestanddelen, og syklodekstrinmidlet og eksipientene blandes;
- et andre trinn der den resulterende blandingen komprimeres og/eller kompakteres; og
- et tredje trinn der blandingen males for å oppnå partikler.

[0085] Prosessen for fremstilling av tablettene ifølge oppfinnelsen omfatter:

- et fjerde trinn, der de oppnådde partiklene og eksipientene blandes; og

- et femte trinn, der den endelige blandingen komprimeres og/eller kompakteres for å oppnå tabletter.

[0086] Produksjonsprosessen ved tørr granulering omfatter et første blandetrinn av den aktive bestanddelen, og syklodekstrinmiddel og et fortynningsmiddel, og et desintegreringsmiddel. Den resulterende blandingen komprimeres ved hjelp av en valsekompaktor eller en tabletteringsmaskin og males så for å oppnå partikler. De oppnådde partiklene, et fortynningsmiddel og et desintegrerende middel blandes med en hurtigmikser, deretter tilsettes et smøremiddel og blandes. Den ferdige blandingen sammenpresses for å oppnå tabletter. Kjernetablettene kan muligens belegges ved hjelp av en beleggsuspensjon eller løsning.

[0087] Partiklene omfatter den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrinmidlet og desintegranten og eventuelt smøremidlet. Partiklene fremstilles som følger: Den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrinmidlet og desintegranten blandes ved hjelp av en planetblander. Deretter tilsettes eventuelt smøremidlet. Blandingen blandes. Denne forhåndsblendingen kompakteres deretter ved hjelp av en valsekompaktor og de resulterende båndene siktes om nødvendig for å oppnå partiklene. Partiklene blandes deretter med desintegranten og eventuelt med smøremidlet. Den endelige blandingen komprimeres deretter på en tablettmaskin for å oppnå tablettkjernene.

[0088] De viktigste trinnene i prosessen for fremstilling av tabletter er som følger:

- blanding av syklodekstrinmidlet, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og den aktive bestanddelen: blandeoperasjonen kan oppnås ved hjelp av diffusjonsblandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatiske blandere.
- kompaktering: kompakteringen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse og/eller en tørrgranulator ved slugging eller rullekompaktering.
- maling: maling av båndene oppnådd ved tørr granulering kan utføres ved hjelp av screeningmøller med en screenåpningsstørrelse som ligger mellom 0,22 mm til 5 mm, og mer foretrukket mellom 0,33 mm til 4 mm.
- tilsette vannfri laktose, krysskarmellosenatrium, og eventuelt magnesiumstearat,
- blanding: blandingsoperasjonen kan oppnås ved hjelp av diffusjonsblandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatiske blandere.
- eventuelt tilsetning av et smøremiddel (magnesiumstearat).
- endelig blanding.
- kompresjon: tabletteringsoperasjonen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse.
- filmbelegg: denne operasjonen kan utføres ved hjelp av en trommelbelegger eller en gassuspensjonsbasert belegger og mer foretrukket en perforert trommelbelegger.

[0089] Syklodekstrinmiddel anvendes overraskende som et bindemiddel for tørr granuleringsprosess. Det dannes ingen inklusjonskomplekser mellom den aktive bestanddelen og syklodekstrinmidlet. Oppfinnerne har funnet en overraskende bindende virkning av syklodekstrinmidlet som anvendes i den farmasøytiske sammensetningen i oppfinnelsen. Syklodekstrinmidlet reduserer klebing av båndene oppnådd etter kompaktering og gir definerte partikler etter kompaktering.

[0090] Prosessen kan omfatte et ytterligere filmbelegningstrinn der vann, fortrinnsvis rensset vann, tilsettes til filmbeleggsmidlet og den resulterende suspensjonen og/eller løsningen sprøytes på tablett.

[0091] I et annet aspekt vedrører foreliggende oppfinnelse en farmasøytisk sammensetning omfattende Brivaracetam som er nyttig for behandling eller forebygging av en sykdom.

[0092] Med begrepet "sykdom", forstår vi en sykdom valgt fra gruppen bestående av epileptogenese, anfallsforstyrrelser, kramper, Parkinsons sykdom, dyskinesi induisert av dopaminerstatningsterapi, tardiv dyskinesi induisert ved administrering av nevroleptiske legemidler, Huntingtons korea, og andre nevrologiske forstyrrelser inkludert bipolare forstyrrelser, mani, depresjon, angst, oppmerksomhetssvikthyperaktivitetsforstyrrelse (ADHD), migrene, cluster-hodepine, trigeminal og annen nevralgi, kronisk smerte, nevropatisk smerte, cerebral iskemi, hjertearytmi, myotoni, kokain og annet stoffmisbruk (f.eks. alkohol, benzodiazepiner, opiater, marihuana, barbiturater, amfetaminer, andre sentralstimulerende midler), slag, myoklonus, dystoni, dyskinesi, tremor, essensiell tremor, enkle eller komplekse tics, Tourettes syndrom, rastløst bensyndrom og andre bevegelsesforstyrrelser, neonatal hjerneblødning, amyotrofisk lateral sklerose, spastisitet og degenerative sykdommer.

[0093] Begrepet "behandling" som anvendt i dette dokumentet inkluderer helbredende behandling og profylaktisk behandling.

[0094] Med "helbredende" menes effekt i behandling av en nåværende symptomatisk episode av en forstyrrelse eller tilstand.

[0095] Med "profylaktisk" menes forebygging av forekomst eller tilbakefall av en forstyrrelse eller tilstand.

[0096] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for behandling av en human pasient ved hjelp av den farmasøytiske sammensetningen.

[0097] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse som et medikament for helbredelse av sykdommen.

[0098] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av den farmasøytiske sammensetningen for fremstilling av et medikament for en terapeutisk applikasjon i sykdommen.

[0099] Fortrinnsvis velges sykdommen fra gruppen i det vesentlige bestående av epilepsi, Parkinsons sykdom, dyskinesi, migrene, tremor, essensiell tremor, bipolare

forstyrrelser, kronisk smerte, nevropatisk smerte, eller bronkiale, astmatiske eller allergiske tilstander. Mer foretrukket er sykdommen epilepsi.

[0100] Den tørre granuleringsprosessen anvendt til fremstilling av den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er enkel, hurtig, kostnadseffektiv og kan

5 beskytte den aktive farmasøytiske bestanddelen fra nedbrytning av hydrolyse f.eks.

[0101] Mengden av eksipienter ble rettet til å være så lav som mulig for å holde en lav tablettvekt.

[0102] En annen fordel med den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen ligger i det faktum at proporsjonale formuleringer er mulig, slik at den samme

10 blandingen kan komprimeres som tablettkjerner med økende størrelse og masse avhengig av den nødvendige doseringen.

[0103] Tilsetning av syklodekstrinmidlet i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen resulterer i gode kompakteringsprofiler, kompresjonsevne og/eller endelige in-vitro-oppløsningsresultater. Syklodekstrinmidlet viser høye kompakterings-

15 resultater og krever ikke høye kompresjonstrykk for å produsere tabletter.

[0104] Brivaracetam er en veldig klebende forbindelse (evne til å klebe). Den største fordelene med syklodekstrinmidlet er å redusere klebing under kompaktering, og særlig valsekompaktering.

[0105] En annen fordel er å forbedre legemiddeloppløsningen.

20 **[0106]** De følgende eksemplene er kun gitt for illustrative formål og er ikke ment, og skal heller ikke oppfattes som begrensende for oppfinnelsen på noen måte.

Eksempler

25 **Eksempel 1**

[0107] En tablett fremstilles ved tørr granuleringsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 1).

Tabell 1: sammensetning, 100 mg

Komponenter	tablett A %
Brivaracetam	37,0
Laktosemonohydrat	48,5
Betasyklodekstrin	10,0
Natriumkrysskarmellose	3,7
Magnesiumstearat	0,8

[0108] Partiklene omfatter den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrinmidlet og en del av desintegranten og en del av smøremidlet. Den eksterne fasen omfatter den andre delen av desintegranten, og den andre delen av smøremidlet.

[0109] Partiklene fremstilles som følger. Brivaracetamet som aktiv bestanddel,

5 laktosemonohydrat, syklodekstrinmidlet og halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose ble blandet ved hjelp av den tilstrekkelige blanderen. Blandingen blandes inntil det oppnås en homogen blanding. Denne blandingen komprimeres deretter ved hjelp av en kompaktor eller en tablettmaskin, og de resulterende båndene eller rå tablettkjernene siktes for å oppnå partiklene. Partiklene blandes deretter med
10 halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose og med magnesiumstearatet for å oppnå en homogen blanding. Den endelige blandingen komprimeres deretter på en tablettmaskin for å oppnå tablettkjernene.

Tabell 2: Resultater i % av 100 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring
(skovlmetode, 900 ml vandig buffer, 50 rpm)

Tid (timer)	% Brivaracetam oppløst i sammenligning med totalvekten av Brivaracetam i sammensetningen
0	0
0:15:00	100
0:30:00	100
0:45:00	100
1:00:00	100

[0110] Tablett 2 viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetamet som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

[0111] *In vitro*-oppløsningsprofilene i vann av tabletter bestemmes ifølge USP <711> (apparat nr. 2, 50 rpm, vandig medium 900 ml, fosfatbuffer pH 6). Oppløsningen ble utført ved 37 °C.

[0112] Tilsetning av syklodekstrinmiddel i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen gir gode kompakteringsprofiler, kompresjonsevne. Syklodekstrinmidlet viser høye kompaktibilitetsresultater og krever ikke høye kompresjonstrykk for å
25 produsere tabletter.

[0113] Syklodekstrinmidlet er i stand til å redusere klebing under rullende kompaktering.

Eksempel 2.

[0114] En tablett fremstilles ved tørr granuleringsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 3).

5

Tabell 3: Sammensetning 5 mg

Komponenter	tablett B %
Brivaracetam	9,3
Vannfri laktose	41,8
Laktosemonohydrat	41,7
Betasyklodekstrin	2,5
Natriumkrysskarmellose	3,7
Magnesiumstearat	1,1

[0115] Partiklene ble produsert som følger. Brivaracetamet som aktiv bestanddel, laktosemonohydrat, syklodekstrinmidlet og halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose ble blandet ved hjelp av den tilstrekkelige blanderen. Blandingen blandes inntil det oppnås en homogen blanding. Denne blandingen komprimeres deretter ved hjelp av en kompaktor eller en tablettmaskin, og de resulterende båndene eller rå tablettkjernene siktes for å oppnå partiklene. Partiklene blandes deretter med halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose, med vannfri laktose og magnesiumstearat for å få en homogen blanding. Den endelige blandingen komprimeres deretter på en tablettmaskin for å oppnå tablettkjernene.

Tabell 4 - Resultater i % av 5 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 500 ml, fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm

Tid (timer)	% oppløst Brivaracetam
0	0
0:15:00	101
0:30:00	101
0:45:00	102
1:00:00	102

[0116] Tablett 4 viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetam som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

20

Eksempel 3

[0117] Tablettene C, D, E, F og G fremstilles ved tørrgranuleringsprosessen med de følgende kjernesammensetningene (tabell 5).

5 **[0118]** Prosessen er identisk med prosessen beskrevet i eksempel 2. Etter produksjon av tablettkjernene filmbelegges kjernene med en vandig suspensjon av Opadry TM hvitt ved hjelp av tilstrekkelig utstyr for å ha de filmbelagte tablettene.

Tabell 5. Kjernesammensetninger av tablettene C, D, E, F og G

Partikler					
Mengde (mg)	C	D	E	F	G
Brivaracetam	5,00	10,00	10,00	25,00	50,00
Betasyklodekstrin	1,35	2,70	2,70	6,75	13,50
Laktosemonohydrat	22,5	19,40	45,00	48,50	97,00
Natriumkrysskarmellose	1,00	1,00	2,00	2,50	5,00
Blanding (ekstern fase)					
	C	D	E	F	G
Natriumkrysskarmellose	1,00	1,00	2,00	2,50	5,00
Vannfri laktose	22,55	19,30	45,10	48,25	96,50
Magnesiumstearat	0,6	0,60	1,20	1,50	3,00
Belegning					
	C	D	E	F	G
Opadry TM hvit	2,70	2,70	5,40	6,75	13,50
Kjernetablett masse (mg)					
	54 mg	54 mg	108 mg	135 mg	270 mg

10 **[0119]** Opadry®TM hvitt er et filmbelegningsmiddel som anvendes for å maskere den bitre smaken av den aktive prinsippbestanddelen. Mengden av filmbelegningsmidlet på tablettkjernene er omtrent 5 vekt-%. Filmbelegningsmidlet består av en blanding av hydroksypropylmetylcellulose, Makrogol 4000 (også kjent som PEG 3350),
 15 sakkarinnatrium, titandioksid.

Tabell 6, belagt tablett C; resultater i % av 5 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm, utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	5	30	45
gj.snitt (%)	0	88,1	100,6	101,6

Tabell 7, belagt tablett D; resultater i % av 10 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm; utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	5	30	45
gj.snitt (%)	0	78,0	96,9	97,0

5

Tabell 8: belagt tablett E: resultater i % av 10 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm; utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	10	30	45
gj.snitt (%)	0	100,1	99,8	101,0

10

Tabell 9: belagt tablett F: resultater i % av 25 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm, utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	10	30	45
gj.snitt (%)	0	86,6	99,3	100,4

15

Tabell 10: tablett G: resultater i % av 50 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm, utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	15	30	45
Gj.snitt (%)	0	100,0	100,7	99,8

[0120] Tablettene C, D, E, F og G viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetam som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

20

Eksempel 4

[0121] Tablettene H og I fremstilles ved tørrgranuleringsprosess med de følgende kjernesammensetningene (tabell 13).

25

Tabell 13. Tabletter H og I

Mengde (mg)	H	I
Brivaracetam	10,00	25,00
Betasyklodekstrin	2,70	6,75
Laktosemonohydrat	45,00	48,50
Natriumkrysskarmellose	2,00	2,50
Natriumkrysskarmellose	2,00	2,50
Vannfri laktose	45,10	48,25
Magnesiumstearat	1,20	1,50

[0122] De viktigste trinnene i prosessen for fremstilling av tabletter er som følger:

- 5 • Blanding av syklodekstrinmidlet, alle eksipientene og Brivaracetam: blandingsoperasjonen oppnås ved hjelp av tilstrekkelig blander for å få en homogen blanding.
- Kompaktering: kompakteringen kan utføres ved hjelp av en tørrgranulator eller en tablettmaskin.
- 10 • Maling: de oppnådde båndene males deretter.
- Kompresjon: tabletteringsoperasjonen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse.

[0123] Tabletten viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetam som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

15

Tabell 14: tablett H: resultater i % av 10 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm, utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	15	30	45
Gj.snitt (%)	0	101	101	101

Tabell 15: tablett I: resultater i % av 25 mg Brivaracetamtabletter med umiddelbar frigjøring (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm, utført på 6 tabletter)

20

Tid (min)	0	15	30	45
Gj.snitt (%)	0	100,0	100,0	100,0

Eksempel 5

[0124] Korn fremstilles ved tørr granuleringsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 16).

5

Tabell 16

Komponenter	Korn %
Brivaracetam	16,7
Laktosemonohydrat	75,4
Betasyklodekstrin	4,5
Natriumkrysskarmellose	3,4

[0125] Kornene omfatter den aktive bestanddelen, eksipientene og syklodekstrinmidlet.

10

[0126] Kornene fremstilles som følger. Den aktive bestanddelen, eksipientene og syklodekstrinmidlet blandes ved hjelp av en planetblander. Blandingen blandes. Denne forhåndsblandingen kompakteres deretter ved hjelp av en valsekompaktor og de resulterende båndene siktes for å oppnå kornene. Kornene settes i kapsler. Kapslene viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetamet som er i samsvar med *in vitro*-oppløsningskravene.

15

Eksempel 6

[0127] Kornene fremstilles ved tørr granuleringsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 17).

20

Tabell 17

Komponenter	Korn %
Seletracetam	10,3
Vannfri laktose	41,2
Laktosemonohydrat	41,2
Betasyklodekstrin	2,5
Natriumkrysskarmellose	3,7
Magnesiumstearat	1,1

[0128] Kornene fremstilles som beskrevet i eksempel 5.

[0129] Kapsler viser en umiddelbar frigjøring av Seletracetam som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

Eksempel 7

- 5 **[0130]** En tablett fremstilles ved tørr granuleringsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 18).

Tabell 18: sammensetning 50 mg

Komponenter	tablett %
Brivaracetam	18,5
Laktosemonohydrat	35,9
Betasyklodekstrin	5,0
Natriumkrysskarmellose	3,7
Magnesiumstearat	1,1
Laktoseanhydrat	35,8

- 10 **[0131]** Testresultatene viser at den umiddelbare frigjøringstabletten samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravet.

Eksempel 8

[0132]

15

	Tablett (%)
Brivaracetam	9,2
Laktosemonohydrat	41,5
Betasyklodekstrin	2,5
Natriumkrysskarmellose	3,6
Vannfri laktose	41,6
Mg stearat	1,1
Kolloidalt silisiumdioksid	0,5

[0133] Partiklene omfatter den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrin-midlet og en del av desintegranten. Den eksterne fasen omfatter den andre delen av desintegranten og smøremidlet og glidemidlet.

[0134] Partiklene produseres som følger. Brivaracetamet som aktiv bestanddel, laktosemonohydrat, syklodekstrinmidlet og halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose ble blandet ved hjelp av en planetblander. Blandingen blandes. Denne blandingen kompakteres deretter ved hjelp av en valsekompaktor og de resulterende båndene siktes for å oppnå partiklene. Partiklene blandes deretter med halvparten av mengden av natriumkrysskarmellose og med magnesiumstearat og kolloidalt silisiumdioksid. Den endelige blandingen komprimeres deretter på en tablettmaskin for å oppnå tablettkjernene.

[0135] De viktigste trinnene i prosessen for fremstilling av tabletter er som følger:

- Blanding av syklodekstrinmidlet, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat og Brivaracetam: blandingsoperasjonen kan oppnås ved hjelp av diffusjonsblandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatisk blander.
- Kompaktering: kompakteringen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse og/eller en tørrgranulator ved støtvis strømming (eng.:slugging) eller valsekomprimering.
- Maling: malingen av båndene som oppnås ved tørr granulering kan utføres ved hjelp av screeningsmøller med en screeningsåpningsstørrelse som ligger mellom 0,33 mm og 4 mm.
- Tilsetning av vannfri laktose, krysskarmellosenatrium, kolloidalt silisiumdioksid, magnesiumstearat.
- Blanding: blandingsoperasjonen kan oppnås ved hjelp av diffusjonsblandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatiske blandere.
- Kompresjon: tablettoperasjonen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse.
- Filmbelegg: denne operasjonen kan utføres ved hjelp av en trommelbelegger eller en gassuspensjonsbasert belegger og mer foretrukket en perforert trommelbelegger.

[0136] Desintegreringstiden for de ovennevnte tablettene er 1 minutt 53 sekunder bestemt ifølge Eur. Ph. 2.9.1. Så testresultater viser at den umiddelbare frigjøringen av tabletten samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravet.

Eksempel 9 (referanseeksempel):

[0137] Alle forsøkene ble utført i samsvar med retningslinjene i den lokale etiske komitéen for dyreforsøk (eng.: Guidelines of the local Ethical Committee for Animal Experimentation.)

[0138] Epileptiformresponser i hippocampusskiver: Levetiracetam reduserer epileptiske reaksjoner induisert i rottehippocampusskiver av høye K⁺/ lave-Ca²⁺-konsentrasjoner i perfusjonsvæsken og induisert av bicuculline. Effekten av

Brivaracetam på epileptiske responser induisert ved høye $-K^+$ /lave- Ca^{2+} -konsentrasjoner eller ved bicuculline ble undersøkt i tverrgående hippocampusskiver fremstilt fra Sprague-Dawley-rotter ifølge tidligere rapporterte standardprosedyrer. De epileptiske responsene ble induisert ved å gå over fra en normal perfusjon av kunstig cerebrospinalvæske (ACSF) (K^+ 3 mM; Ca^{2+} 2,4 mM) til enten $-K^+$ /lav- Ca^{2+} væske (HKLCF) (K^+ 7,5 mM; Ca^{2+} 0,5 mM) eller til 5M bicucullinemetjodid (BMI)-holdig ACSF.

[0139] Ekstracellulære feltpotensialer (FP-er) ble registrert i CA3-området av skivene med 2 M NaCl-fylte glassmikroelektroder. De fremkalte FP-ene ble registrert ved 10 minutters intervaller i respons på fimbrial stimulering med konstante strøm-
rektangulære pulser som frembringer en enkelt populasjonspigg (PS) på 50-75 % av den maksimale amplituden når stykket er i ACSF. I HKLCF-modellen ble 2 min spontan aktivitet også registrert, i midten av hvert 10 minutters intervall mellom registreringene av de fremkalte responsene.

[0140] Enten Brivaracetam eller levetiracetam ble tilsatt til badevæsken for skivene 20 min før skifte fra ACSF til enten HKLCF eller 5 M BMI-holdig ACSF, og ble holdt i perfusjonsvæsken gjennom hele forsøket.

[0141] Audiogene anfall hos mus: genetisk lyd-sensitive hannmus (16-28 g, $n=10$ per gruppe), som reagerer med vill løping, kloniske og toniske kramper til en akustisk stimulering, ble anvendt. Audiogene anfall ble induisert av en akustisk stimulus (90 dB, 10-20 kHz) anvendt i 30 s. Musene ble forbehandlet med enten saltløsning, Brivaracetam (ip, 30 min), eller levetiracetam (ip, 60 min), og andelen av mus beskyttet mot kloniske kramper ble anvendt som sluttpunktet for å vurdere antikonvulsiv aktivitet.

[0142] Kjemisk induserte anfall hos mus: pentylenetetrazol, 83 mg kg^{-1} s.c., ble anvendt til å evaluere krampeegenskapene til Brivaracetam. Dosen ble valgt basert på dose-effektkurver i saltløsningsbehandlede dyr som de krampedoseinduserende kloniske krampene i alle fire ekstremitetene hos 97 % av dyrene. Umiddelbart etter administrering av kjemikonvulsanten ble musene plassert hver for seg i små plastringer (25 13 8 cm) og observert for nærværet av kloniske kramper i alle fire ekstremiteter, i 60 min. Forekomsten av toniske kramper (bakbenforlengelse) og dødelighet ble også registrert under dette intervallet. Andelen av mus beskyttet mot kloniske kramper ble beregnet og anvendt som sluttpunktet for antikonvulsiv aktivitet.

Resultater

[0143] Epileptiformresponser i hippocampusskiver: Endring av perfusjonen av rottehippocampusskiver fra det normale ACSF til HKLCF produserte økende epileptiform-FP-er i CA3-området som svar på konstant-strøm-fimbrial stimulering. I kontrollskivene som ble utsatt for HKLCF alene, øket PS1-amplituden progressivt, og

nådde platåverdier innen 20 min (4,250,77 mV), nesten to ganger høyere enn de som ble registrert under ACSF-perfusjonen (2,180,15 mV; gj.snitt.d for n = 10 skiver). Også konstante nåværende enkle stimuli-fremkalte utbrudd av repeterende PS-er (dvs. PS2, PS3 og så videre) økte markant i antall i de første 30 min av HKLCF-perfusjonen fra den enkle PS1-en til et gjennomsnitt på 7,62,3 PS per fremkalte utbrudd, og fortsatte å øke noe frem til slutten av registreringene, og nådde et gjennomsnitt på 8,81,6 PS per fremkalte utbrudd etter 80 min perfusjon av HKLCF. Både Brivaracetam og levetiracetam reduserte disse epileptiske reaksjonene. Ved 15 min perfusjon av HKLCF, forekom spontane feltutbrudd i 4 av de 10 kontrollskivene som ble utsatt for HKLCF alene, mens fra 25 min i HKLCF til slutten av registreringene, viste alle kontrollskivene jevnlig feltutbrudd. Brivaracetam (3,2 M), men ikke levetiracetam (32 M), reduserte hastigheten av dette spontane utbruddet.

[0144] In vivo-studier: I fullstendig amygdala-stimulerte rotter, induserte Brivaracetam en betydelig undertrykkelse i motoranfallenes alvorlighetsgrad fra en dose på 21,2 mg kg⁻¹, mens levetiracetam induserte en tilsvarende effekt fra en dose på 170 mg kg⁻¹. Brivaracetam reduserte også etter-utslippsvarigheten på den høyest testede dosen (212,3 mg kg⁻¹) i stor grad, mens levetiracetam var inaktiv på denne parameteren opptil 1700 mg kg⁻¹.

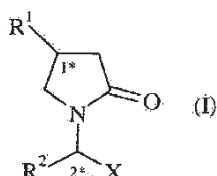
[0145] Audiogene anfallsmottakelige mus ble beskyttet mot uttrykkningen av kloniske kramper med Brivaracetam og levetiracetam. Brivaracetam, administrert ip 30 min før anfallsinduksjon hos mus, beskyttet også mot kloniske kramper induisert av pentylen-tetrazol og mot tonisk bakbenforlengelse induisert av et maksimalt elektroshokk i mus, selv med høyere ED50-verdier.

[0146] Brivaracetam undertrykket spontane SWD-er betydelig i GAERS-rotter fra en dose på 2,1 mg kg⁻¹ med fullstendig hemming som forekom ved den høyest testede dosen (67,9 mg kg⁻¹).

[0147] Forbehandling med Brivaracetam under hornhinnestimulering av mus resulterte i en betydelig reduksjon i forekomsten av generaliserte motoranfall, og en tilsvarende forekomstreduksjon ble observert med levetiracetam ved høyere doser. Vedvarende hornhinnestimuleringer etter avslutning av behandlingen viste en vedvarende reduksjon i forekomsten av generaliserte motoranfall i gruppen som tidligere ble behandlet med den høyeste dosen av Brivaracetam.

P a t e n t k r a v

1. Oral farmasøytisk sammensetning, i en fast tablettform, som omfatter partikler, idet disse partiklene omfatter en aktiv bestanddel, og som eksipient, 0,1 til 60 vekt-%
 5 av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av partiklene; den aktive bestanddelen er et 2-okso-1-pyrrolidinderivat av formelen (I),



10 der,

R^1 er C_{1-10} -alkyl eller C_{2-6} -alkenyl,
 R^2 er C_{1-10} -alkyl eller C_{2-6} -alkenyl;
 X er $-\text{CONR}^4\text{R}^5$, $-\text{COOH}$, $-\text{COOR}^3$ eller $-\text{CN}$;
 15 R^3 er C_{1-10} -alkyl;
 R^4 er hydrogen eller C_{1-10} -alkyl;
 R^5 er hydrogen eller C_{1-10} -alkyl.

2. Sammensetningen ifølge krav 1, der R^1 er n-propyl eller 2,2-difluorvinyl; R^2 er
 20 etyl; og X er $-\text{CONH}_2$.

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, der syklodekstrinmidlet velges blant
 alfa-syklodekstrin, beta-syklodekstrin, hydroksypropyl-beta-syklodekstrin, metyl-beta-
 syklodekstrin, sulfobutyl-beta-syklodekstrin, gammasyklodekstrin, og hydroksypropyl-
 25 gamma-syklodekstrin.

4. Sammensetningen ifølge krav 3, der syklodekstrinmidlet er et beta-
 syklodekstrin.

5. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 4, der partiklene
 30 omfatter 1,0 til 30 vekt-% syklodekstrinmiddel med hensyn til den totale vekten av partiklene.

6. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, der partiklene
 35 omfatter en desintegrant, som eksipiens.

7. Sammensetningen ifølge krav 6, der en desintegrant er natriumkrysskarmellose.

5 8. Sammensetningen ifølge krav 6 eller 7, der partiklene omfatter 0,5 til 25 vekt-% desintegrant, med hensyn til den totale vekten av partiklene.

9. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der partiklene omfatter et fortynningsmiddel, som eksipiens.

10 10. Sammensetningen ifølge krav 9, der fortynningsmidlet er laktosemonohydrat.

11. Sammensetningen ifølge krav 9 eller 10, der partiklene omfatter 5 til 95 vekt-% fortynningsmiddel med hensyn til den totale vekten av partiklene.

15 12. Sammensetningen ifølge krav 2, som omfatter partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 20 - 0,5 til 25 vekt-% desintegrant; og
- 5 til 95 vekt-% fortynningsmiddel; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

25 13. Sammensetningen ifølge krav 2, som omfatter partikler, idet partiklene omfatter

- Brivaracetam som aktiv bestanddel;
- 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 0,5 til 25 vekt-% natriumkrysskarmellose; og
- 30 - 5 til 95 vekt-% laktosemonohydrat; med hensyn til den totale vekten av partiklene.

14. Prosess for fremstilling av en sammensetning ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der den inkluderer minst ett tørrgranuleringstrinn.

15. Prosessen ifølge krav 14, der den inkluderer

- et første trinn der den aktive bestanddelen, og syklodekstrinmidlet og eksipientene blandes;
- 5 - et andre trinn der den resulterende blandingen komprimeres og/eller kompakteres; og
- et tredje trinn, der blandingen males for å oppnå partikler.

16. Prosessen ifølge krav 15, der den inkluderer

10

- et fjerde trinn der de oppnådde partiklene og eksipientene blandes; og
- et femte trinn, der den endelige blandingen komprimeres og/eller kompakteres for å oppnå tabletter.