



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2391351 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/4015 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.01.12
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.08.20
(86)	Europeisk søknadsnr	10701246.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.01.27
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.12.07
(30)	Prioritet	2009.01.29, EP, 09100084
(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 LARBANOIX, Martine, c/o UCB PHARMA S.A.60 Allée de la Recherche, B-1070 Brussels, BE-Belgia DARGELAS, Frédéric, 10, rue du Prévot, B-1050 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 > 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 av disse og terapeutiske anvendelser av disse.

5 **[0002]** Internasjonal patentsøknad m/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 m/publikasjonsnummer WO 2005/121082 beskriver en prosess for fremstilling av 2-okso-1-pyrrolidinderivater og offentliggjør særlig 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", ClinicalTrialsFeeds.org, 27. oktober 2008 (<http://clinicaltrialsfeeds.org/clinical-trials/show/NCT00736931>) offentliggjør tabletter omfattende det antiepileptiske legemidlet brivaracetam. En klinisk studie evaluerte effekten og sikkerheten av Brivaracetam (5, 20 og 50 mg per dag) i tilleggsbehandlingen av voksne pasienter med refraktære partielle anfall, med eller uten sekundær generalisering. Brivaracetam er også effektiv i behandling av pasienter med post-herpetisk nevralgi.

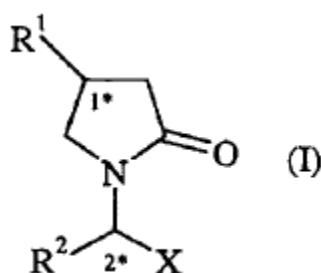
25 **[0006]** Seletracetam er effektiv i behandlingen av epilepsi. To studier ble gjennomført med Seletracetam i epilepsi som evaluerte effekten og sikkerheten av Seletracetam i tilleggsbehandlingen av partiell startepilepsi hos svært refraktære voksne pasienter som for tiden mottar opptil tre samtidige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

30 **[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*-oppløsningen (USP <711> apparatur nr. 2) i henhold til 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 alternativ A av oppløsningsdokumentasjonen: Oppløsning av 85 % i 15 minutter i 900 ml 0,1 N HCl. Hvis det mislykkes bør den oppfylle testen beskrevet i alternativ B eller C.

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

5 **[0010]** Den foreliggende oppfinnelsen vedrører en oral farmasøytisk sammensetning, i en fast tablettform, omfattende en aktiv bestanddel og 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av sammensetningen, den aktive bestanddelen er et 2-okso-1-pyrrolidinderivat av formel (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.

20 **[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 sammensetningene administreres til og sykdommen som skal behandles.

25 **[0013]** Den orale sammensetningen ifølge oppfinnelsen er i en fast form. Den orale sammensetningen har form som en homogen blanding. Den orale sammensetningen inkluderer kun en fase uten å ta hensyn til belegget, sammensetningen er nemlig fri for partikler og granuler. Den orale sammensetningen har form som en homogen blanding av den aktive bestanddelen og eksipienser som ikke er agglomerert.

30 **[0014]** Den orale sammensetningen ifølge oppfinnelsen er en tablett.

[0015] 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 foretrukket omfatter alkyl 1 til 4 karboner. Alkylgruppene kan eventuelt substitueres med 1 til 5 substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen-, hydrokso-, alkoksy-, ester-, acyl-, cyano-, acyloksy-, syre-, amid- eller aminogruppe. Foretrukne alkylgrupper er metyl, etyl, n-propyl, trifluormetyl og trifluoretyl.

[0016] Begrepet "alkenyl", som anvendt i dette dokumentet representerer usubstituerte eller substituerte forgrenede, uforgrenede eller sykliske hydrokarbonradikaler eller kombinasjoner av disse som har minst én dobbeltbinding. Mer foretrukket omfatter alkenyl 2 til 6 karboner. Mer foretrukket omfatter alkenyl 2 til 4 karboner. "Alkenyl"-rester kan eventuelt substitueres med 1 til 5 substituenters uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen-, hydrokso-, alkoksy-, ester-, acyl-, cyano-, acyloksy-, karboksylsyre-, amid- eller aminogruppe.

[0017] Begrepet "halogen", som anvendt i dette dokumentet, representerer et fluor-, klor-, brom- eller jodatome.

[0018] Begrepet "hydrokso", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formel -OH.

[0019] Begrepet "alkoksy", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formel -OR^a der R^a er C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

[0020] Begrepet "acyl" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formel R^bCO-, der R^b representerer et C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

[0021] Begrepet "ester" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formel -COOR^c der R^c representerer et C₁₋₄alkyl som definert ovenfor.

[0022] Begrepet "cyano" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formel -CN.

[0023] Begrepet "acyloksy" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formel -O-COR^d, der R^d er et C₁₋₄ alkyl som definert ovenfor eller en arylgruppe.

[0024] Begrepet "aryl" som anvendt i dette dokumentet representerer et organisk radikal avledet fra et aromatisk hydrokarbon ved fjerning av ett hydrogen, f.eks. ett fenyl.

[0025] Begrepet "karboksylsyre" som anvendt i dette dokumentet representerer en gruppe av formel -COOH.

[0026] Begrepet "aminogruppe", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formel -NH₂, NHR^e eller NR^fR^e der R^e og R^f er alkylgrupper som definert ovenfor i beskrivelsen.

[0027] Begrepet "amid", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formel -CO-NH₂, -CO-NHR^g eller -CO-NR^gR^h, der R^g og R^h er alkylgrupper som definert ovenfor i beskrivelsen.

[0028] Begrepet "sulfonatgruppe", som anvendt i dette dokumentet, representerer en gruppe av formel $-O-SO_2-R^i$ der R^i er et alkyl eller et aryl som definert ovenfor i beskrivelsen. Foretrukne sulfonatgrupper er metansulfonat, *para*-toluensulfonatgruppe eller trifluormetansulfonat.

5 **[0029]** I en utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^1 C_{1-4} alkyl eller C_{2-4} alkenyl. I en ytterligere utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^1 *n*-propyl eller 2,2-difluorvinyl.

[0030] I en utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^2 C_{1-4} alkyl. I en annen utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^2 etyl.

[0031] 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 et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er $X-CONR^4R^5$.

[0032] I en bestemt utførelsesform er R^3 metyl.

15 **[0033]** I en utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^4 hydrogen eller C_{1-4} alkyl. I en annen utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^4 hydrogen.

[0034] I en utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^5 hydrogen eller C_{1-4} alkyl. I en annen utførelsesform, ifølge et første aspekt av den foreliggende oppfinnelsen, er R^5 hydrogen.

[0035] Fortrinnsvis er R^1 *n*-propyl eller 2,2-difluorvinyl; R^2 er etyl; og X er $-CONH_2$.

[0036] Mer foretrukket velges den aktive bestanddelen blant brivaracetam og seletracetam. De beste resultatene er oppnådd med brivaracetam.

[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, kjent som henholdsvis alfa-, beta- eller gammasyklodekstrin. Det tilsettes som et bindemiddel. Vanligvis velges cyklodekstrinmidlet fra alfasyklodekstrin, betasyklodekstrin, hydroksypropylbetasyklodekstrin, metylbetasyklodekstrin, sulfobutylbetasyklodekstrin, gammasyklodekstrin og hydroksypropylgammasyklodekstrin. Syklodekstrinmidlet er generelt et betasyklodekstrin. Syklodekstrinmidlet er fortrinnsvis 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 oppnådd med et betasyklodekstrin som har et vanninnhold mellom 10 og 14 vekt-%.

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

[0039] Vanligvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0,1 til 50 vekt-% av syklodekstrinmidlet i forhold til den totale vekten av sammensetningen. Særlig omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,1 til 45 vekt-% av syklodekstrinmidlet. Fortrinnsvis omfatter den farmasøytiske sammensetningen 0,5 til 40 vekt-% syklodekstrinmiddel; mer foretrukket 1,0 til 30 vekt-% syklodekstrinmiddel; og mest foretrukket 1,0 til 16,0 vekt-% syklodekstrinmiddel i forhold til vekten av sammensetningen.

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

[0041] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan omfatte et desintegreringsmiddel, 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 fortrinnsvis er desintegranten natriumkrysskarmellose (kryssbundet karboksymetylcellulosenatrium).

[0044] Fortrinnsvis omfatter sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0,5 til 25 vekt-% av desintegranten, mer foretrukket 1,0 til 15 vekt-% av desintegranten, mest foretrukket 1,5 til 8 vekt-% av desintegranten, med hensyn til vekten av sammensetningen.

[0045] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte fortynningsmidler, som eksipiens.

[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. Desintegranten kan være til stede i den farmasøytiske sammensetningen i form av en enkel forbindelse eller i form av en blanding av forbindelser.

[0047] Eksempler på fortynningsmidler 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 en blanding av laktosemonohydrat og vannfri laktose.

[0048] Vanligvis omfatter sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 5 til 95 vekt-% fortynningsmiddel med hensyn til vekten av sammensetningen.

5 Sammensetningene omfatter fortrinnsvis 10 til 90 vekt-% av fortynningsmidlet. Sammensetningene omfatter mer foretrukket 30 til 90 vekt-% av fortynningsmidlet med hensyn til vekten av sammensetningen.

[0049] Sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte et smøremiddel, som eksipiens.

10 **[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.

15 **[0051]** Vanligvis omfatter sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0 til 5,50 vekt-% smøremiddel med hensyn til den totale vekten av sammensetningen. Sammensetningene omfatter fortrinnsvis 0,001 til 2,50 vekt-% av smøremidlet. Sammensetningene omfatter mer foretrukket 0,01 til 2,0 vekt-% av smøremidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

20 **[0052]** Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte et glidemiddel, som eksipiens.

[0053] Eksempler på glidemidler er, men er ikke begrenset til, kolloidalt silisiumdioksid og talkum. Et foretrukket smøremiddel ifølge den foreliggende oppfinnelsen er kolloidalt silisiumdioksid.

25 **[0054]** Vanligvis omfatter sammensetningene ifølge den foreliggende oppfinnelsen 0 til 5,00 vekt-% smøremiddel med hensyn til den totale vekten av sammensetningen. Sammensetningene omfatter fortrinnsvis 0 til 2,50 vekt-% av glidemidlet. Sammensetningene omfatter mer foretrukket 0 til 2,0 vekt-% av glidemidlet med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

30 **[0055]** Sammensetningene ifølge oppfinnelsen kan også andre inaktive bestanddeler, slik som et prosesseringsmiddel, et glidemiddel og en blanding av disse, som eksipiens.

[0056] I en utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske sammensetningen brivaracetam som aktiv bestanddel og 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

[0057] Særlig omfatter den farmasøytiske sammensetningen

35

- Brivaracetam som aktiv ingrediens;
- 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 sammensetningen.

[0058] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter særlig

5

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

10

[0059] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter særlig

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

15

[0060] I en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfatter den farmasøytiske sammensetningen brivaracetam, som aktiv bestanddel; 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, med hensyn til den totale vekten av sammensetningen; natriumkrysskarmellose; og laktosemonohydrat.

20

[0061] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter særlig

- Brivaracetam som aktiv ingrediens;
- 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 sammensetningen.

25

30

[0062] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter særlig

- Brivaracetam som aktiv ingrediens;
- 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 sammensetningen.

35

[0063] Den farmasøytiske sammensetningen omfatter særlig

- Brivaracetam som aktiv ingrediens;
- 1,0 til 30 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel;
- 5 - 2,0 til 8 vekt-% natriumkrysskarmellose; og
- 30 til 90 vekt-% laktosemonohydrat; med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

10 **[0064]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter sammensetningen 10,00 mg brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 19,40 mg laktosemonohydrat og 1,00 mg natriumkrysskarmellose.

[0065] I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter sammensetningen 10,00 mg brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 45,00 mg laktosemonohydrat og 2,00 mg natriumkrysskarmellose.

15 **[0066]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter sammensetningen 25,00 mg brivaracetam, 6,75 mg betasyklodekstrin, 48,50 mg laktosemonohydrat og 2,50 mg natriumkrysskarmellose.

[0067] I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen omfatter sammensetningen 50,00 mg brivaracetam, 13,50 mg betasyklodekstrin, 97,00 mg laktosemonohydrat og 5,00 mg natriumkrysskarmellose.

20 **[0068]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter 10,00 mg brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 19,40 mg laktosemonohydrat og 2,00 mg natriumkrysskarmellose; 19,30 mg vannfri laktose og 0,60 mg magnesiumstearat.

25 **[0069]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter 10,00 mg brivaracetam, 2,70 mg betasyklodekstrin, 45,00 mg laktosemonohydrat og 4,00 mg natriumkrysskarmellose; 45,10 mg vannfri laktose og 1,20 mg magnesiumstearat.

30 **[0070]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter 25,00 mg brivaracetam, 6,75 mg betasyklodekstrin, 48,50 mg laktosemonohydrat og 5,00 mg natriumkrysskarmellose; 48,25 mg vannfri laktose og 1,50 mg magnesiumstearat.

35 **[0071]** I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter 50,00 mg brivaracetam, 13,50 mg betasyklodekstrin, 97,00 mg laktosemonohydrat og 10,00 mg natriumkrysskarmellose; 96,50 mg vannfri laktose og 3,00 mg magnesiumstearat.

[0072] I en foretrukket utførelsesform ifølge oppfinnelsen er sammensetningen en tablett som omfatter 9,2 mg brivaracetam, 41,5 mg laktosemonohydrat, 2,5 mg

betasyklodekstrin, 3,6 mg natriumkrysskarmellose, 41,6 mg vannfri laktose, 1,1 mg magnesiumstearat og 0,5 mg kolloidalt silisiumdioksid.

[0073] Den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen fremstilles vanligvis ved direkte kompresjon.

5 **[0074]** Prosessen for fremstilling av sammensetninger ifølge oppfinnelsen omfatter et første trinn der den aktive bestanddelen og syklodekstrinmidlet og alle eksipiensene blandes; og et andre trinn der den resulterende blandingen komprimeres og/eller kompakteres for å oppnå tablett.

10 **[0075]** Tablettene kan belegges ved anvendelse av en beleggssuspensjon eller løsning.

[0076] Sammensetningene omfatter den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrinmidlet og desintegranten og eventuelt smøremidlet. Sammensetningene fremstilles som følger: Den aktive bestanddelen, fortynningsmidlet, syklodekstrinmidlet og desintegranten blandes ved hjelp av en planetarisk blander, diffusjons-
15 blandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatisk blander. Deretter tilsettes smøremidlet. Blandingen blandes. Blandingen komprimeres deretter ved hjelp av en tabletteringsmaskin for å oppnå tablettene.

[0077] De viktigste trinnene i prosessen for fremstilling av tabletter er som følger: Blanding av syklodekstrinmidlet, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, vannfri
20 laktose og den aktive bestanddelen: blandingsoperasjonen kan oppnås ved hjelp av diffusjonsblandere, konveksjonsblandere og/eller pneumatiske blandere. Kompri-mering av blandingen: tabletteringsoperasjonen kan utføres ved hjelp av en tablett-
presse. Filmbelegg: denne operasjonen kan utføres ved hjelp av en pannebelegger (eng.: pan coater) eller en gassuspensjonsbasert belegger og mer foretrukket en
25 perforert pannebelegger.

[0078] Syklodekstrinmidlet anvendes som et bindemiddel. 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.

30 **[0079]** Når den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er en tablett kan prosessen omfatte ett ytterligere filmbelegningstrinn der vann, fortrinnsvis rensset vann, tilsettes til filmbeleggsmidlet og den resulterende suspensjonen og/eller løsningen sprøytes på tablett.

[0080] I et annet aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en farmasøytisk
35 sammensetning omfattende Brivaracetam som er nyttig for behandling eller forebygging av en sykdom.

[0081] Med begrepet "sykdom", forstår vi en sykdom valgt fra gruppen bestående av epileptogenese, anfallsforstyrrelser, konvulsjoner, 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, clusterhodepine, trigeminal og annen nevralgi, kronisk smerte, nevropatisk smerte, cerebral iskemi, hjertearytmi, myotoni, kokain- og annen stoffmisbruk (f.eks. alkohol, benzodiazepiner, opiater, marihuana, barbiturater, amfetamin, andre sentralstimulerende midler), slag, myoklonus, dystoni, dyskinesi, tremor, essensiell tremor, enkle eller komplekse tics, Tourettes syndrom, rastløst beinsyndrom og andre bevegelsesforstyrrelser, neonatal hjerneblødning, amyotrofisk lateral sklerose, spastisitet og degenerative sykdommer.

[0082] Begrepet "behandling" som anvendt i dette dokumentet inkluderer kurativ behandling og profylaktisk behandling.

[0083] Med "kurativ" menes effekt i behandling av en nåværende symptomatisk episode av en forstyrrelse eller tilstand.

[0084] Med "profylaktisk" menes forebygging av forekomsten eller tilbakefallet av en forstyrrelse eller tilstand.

[0085] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også en fremgangsmåte for behandling av en human pasient ved hjelp av den farmasøytiske sammensetningen.

[0086] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også den farmasøytiske sammensetningen for anvendelse som et medikament for kurativ behandling av sykdommen.

[0087] Den foreliggende oppfinnelsen vedrører også anvendelsen av den farmasøytiske sammensetningen for fremstilling av et medikament for en terapeutisk anvendelse i sykdommen.

[0088] Sykdommen velges fortrinnsvis fra gruppen som i det vesentlige består 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.

[0089] Prosessen som anvendes til å fremstille den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen er enkel, rask og kostnadseffektiv.

[0090] Eksipiensmengden hadde som formål å være så lav som mulig for å holde en lav tablettvekt.

[0091] En annen fordel med den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen ligger i det faktum at proporsjonale formuleringer er mulig, slik at den samme blandingen kan sammenpresses som tablettkjerner med økende størrelse og masse avhengig av dosen som er nødvendig.

[0092] Å tilsette syklodekstrinmidlet i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen resulterer i kompresjonsevne og/eller endelige in-vitro-oppløsningsresultater. Syklodekstrinmidlet krever ikke høye kompresjonstrykk for å produsere tabletter.

[0093] Brivaracetam er en meget klebrig forbindelse (evne til å klebe). Den viktigste fordelen med syklodekstrinmiddel er å redusere klebingen av blandingen under fremstillingen av tablettene, og spesielt i løpet av kompresjonstrinnet.

[0094] En annen fordel er å forbedre legemiddelopløsningen.

5 **[0095]** De følgende eksemplene tilveiebringes ikke bare for illustrerende formål og er ikke bare ment, eller skal ikke bare betraktes, som begrensende på oppfinnelsen på noen som helst måte.

Eksempler

10 **Eksempel 1**

[0096] En tablett (tablett A) fremstilles ved en direkte kompresjonsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 1)

Tabell 1: sammensetning 100 mg

Komponenter	Tablett A %
Brivaracetam	37,0
Laktosemonohydrat	48,4
Betasyklodekstrin	10,0
Natriumkrysskarmellose	3,8
Magnesiumstearat	0,8

15

[0097] Brivaracetam som aktiv bestanddel, laktosemonohydrat, syklodekstrinmidlet og natriumkrysskarmellose blandes. Deretter tilsettes magnesiumstearatet. Deretter komprimeres blandingen på en tablettmaskin for å oppnå tablettene.

20

Tabell 2: resultater i % av 100 mg brivaracetam umiddelbart frigjørende tabletter (skovlmetode, 900 ml vandig buffer, 50 rpm)

Tid (timer)	% Brivaracetam oppløst sammenlignet med den totale vekten av brivaracetam i sammensetningen
0	0
0:15:00	100
0:30:00	100
0:45:00	100
1:00:00	100

[0098] Tabell 2 viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetamet som samsvarer med in vitro-oppløsningskravene.

[0099] In vitro-oppløsningsprofilene i vann av tabletter bestemmes i henhold til USP <711> (apparat nr. 2, 50 rpm, vandig medium 900 ml, fosfatbuffer pH 6).

Oppløsningen ble gjennomført ved 37 °C.

[0100] Å tilsette syklodekstrinmidlet i den farmasøytiske sammensetningen ifølge oppfinnelsen resulterer i kompresjonsevne. Syklodekstrinmidlet krever ikke høye kompresjonstrykk for å produsere tabletter.

[0101] Syklodekstrinmidlet er i stand til å redusere klebing under kompresjon og tabletering.

Eksempel 2

[0102] Tablettene B, C og D fremstilles ved en direkte kompresjonsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 3). Prosessen er identisk med prosessen beskrevet i eksempel 1.

Mengde (mg)	B	C	D
Brivaracetam	10,00	25,00	50,00
Betasyklodekstrin	2,70	6,75	13,50
Laktosemonohydrat	45,00	48,50	97,00
Natriumkrysskarmellose	4,00	5,00	10,00
Vannfri laktose	45,10	48,25	96,50
Magnesiumstearat	1,20	1,50	3,00
Kjernetablettmasse (mg)	108	135	270

[0103] Tablettene B, C og D 2 viser en umiddelbar frigjøring av Brivaracetamet som samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

Tabell 4: belagt tablett C: resulterer i % av 10 mg brivaracetam umiddelbart frigjørende tabletter (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm; utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	15	30	45
Gjennomsnitt (%)	0	96	96	96

Tabell 5: belagt tablett D: resulterer i % av 10 mg brivaracetam umiddelbart frigjørende tabletter (skovlmetode, 900 ml fosfatbuffer pH 6,4, 50 rpm; utført på 6 tabletter)

Tid (min)	0	15	30	45
Gjennomsnitt (%)	0	99	98	99

Eksempel 3

[0104] En tablett fremstilles ved en direkte kompresjonsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 6).

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

5

[0105] Testresultatene viser at den umiddelbare frigjøringstabletten samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

Eksempel 4

10 **[0106]** En tablett fremstilles ved tørr kompresjonsprosess med den følgende sammensetningen (tabell 7).

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

[0107] De viktigste trinnene i prosessen for fremstilling av tabletter er som følger:

15 Blanding av syklodekstrinmidlet, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, vannfri laktose, kolloidalt silisiumdioksid, Mg-stearat og brivaracetam: blandingsoperasjonen oppnås for å få en homogen blanding. Komprimering: tabletteringsoperasjonen kan utføres ved hjelp av en tablettpresse;

20 **[0108]** Oppløsningstiden for de ovennevnte tablettene er 1 minutt 53 sekunder bestemt i henhold til Eur.Ph.2.9.1. Testresultatene viser at den umiddelbare frigjøringstabletten samsvarer med *in vitro*-oppløsningskravene.

Eksempel 5 (referanseeksempel): Alle forsøkene ble utført i samsvar med retningslinjene i den lokale etiske komité for dyreforsøk.

[0109] Epileptiformresponser i hippocampusstykker:

Levetiracetam reduserer epileptiske reaksjoner induisert i rottehippocampusstykker ved høye-K⁺/lave-Ca²⁺-konsentrasjoner i perfusjonsvæsken og induseres av bicucullin. Effekten av brivaracetam på epileptiske responser induisert ved høye-K⁺/lave-Ca²⁺-konsentrasjoner eller ved bicucullin ble undersøkt i tverrgående hippocampusstykker fremstilt fra Sprague-Dawley-rotter i henhold til tidligere rapporterte standardprosedyrer. Epileptiformresponsene ble induisert ved å gå fra en normal perfusjon av kunstig cerebrospinalvæske (ACSF) (K⁺ 3 mM; Ca₂⁺ 2,4 mM) til enten høy-K⁺/lav-Ca²⁺ væske (HKLCF) (K⁺ 7,5 mM; Ca₂⁺ 0,5 mM) eller til 5 M bicucullinmetjodid (BMI)-holdig ACSF.

[0110] Ekstracellulære feltpotensialer (FP-er) ble registrert i CA3-området av stykkene 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) (eng.: population spike) 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 opptakene av de fremkalte responsene.

[0111] Enten brivaracetam eller levetiracetam ble tilsatt til badevæsken til stykkene 20 min før de skiftet fra ACSF til enten HKLCF eller 5 M BMI-holdig ACSF, og ble holdt i perfusjonsvæsken gjennom hele forsøket.

[0112] Audiogene anfall hos mus:

Det ble anvendt genetisk lyd-sensitive hannmus (16-28 g; n = 10 per gruppe), som reagerte med vill løping, kloniske og toniske konvulsjoner på en akustisk stimulering. Audiogene anfall ble induisert av en akustisk stimulus (90 dB, 10-20 kHz) anvendt i 30 s. Musene ble forbehandlet med enten saltløsning, brivaracetam (i.p., 30 min), eller levetiracetam (i.p., 60 min), og andelen av mus beskyttet mot kloniske konvulsjoner ble anvendt som sluttpunktet for å vurdere antikonvulsiv aktivitet.

[0113] Kjemisk induerte anfall hos mus: pentylenetetrazol, 83 mg kg⁻¹ s.c., ble anvendt til å evaluere antikonvulsantegenskapene til brivaracetam. Dosen ble valgt basert på dose-effektkurver i saltløsningsbehandlede dyr som de konvulsive dose-induserende kloniske konvulsjonene i alle fire ekstremiteter hos 97 % av dyrene. Umiddelbart etter administrering av kjemokonvulsanten ble musene plassert hver for seg i små plastbur (25 x 13 x 8 cm) og observert for nærvær av kloniske konvulsjoner i alle fire ekstremitetene, i 60 min. Forekomsten av toniske konvulsjoner (bakbenforlengelse) og dødelighet ble også registrert under dette intervallet. Andelen av mus beskyttet mot kloniske konvulsjoner ble beregnet og anvendt som sluttpunktet for antikonvulserende aktivitet.

Resultater

[0114] Epileptiformresponser i hippocampusstykker:

Endring av perfusjonen av rottehippocampusstykker fra normalt ACSF til HKLCF produserte økende epileptiform-FP-er i CA3-området som svar på konstant strømfimbrial stimulering. I kontrollstykker utsatt for HKLCF alene økte PS1-amplituden gradvis, og nådde platåverdier innen 20 min (4,250,77 mV), nesten to ganger høyere enn de som er registrert under ACSF-perfusjonen (2,180,15 mV; gjennomsnitt.d for n = 10 stykker). Også konstante strømenkeltstimulifremkalte utbrudd av repeterende PS-er (det vil si PS2, PS3 og så videre) økte markant i antall de første 30 min av HKLCF-perfusjonen fra den eneste PS1-en til et gjennomsnitt på 7,62,3 PS per fremkalte brist, og fortsatte å øke noe frem til slutten av registreringene, og nådde et gjennomsnitt på 8,81,6 PS per fremkalte brist etter 80 min perfusjon av HKLCF. Både brivaracetam og levetiracetam reduserte disse epileptiske reaksjonene. Etter 15 min perfusjon av HKLCF forekom spontane feltutbrudd i 4 av de 10 kontrollstykkene som ble utsatt for HKLCF alene, mens fra 25 min i HKLCF til slutten av registreringene presenterte alle kontrollstykkene jevnlig feltutbrudd. Brivaracetam (3,2 M), men ikke levetiracetam (32 M), reduserte hastigheten av denne spontane sprengningen.

[0115] *In vivo*-studier:

Hos fullstendig amygdala-tente rotter induserte brivaracetam en betydelig undertrykkelse i motoranfallalvorlighetsgraden fra en dose på 21,2 mg kg⁻¹, mens levetiracetam induserte en lignende effekt fra en dose på 170 mg kg⁻¹. Brivaracetam reduserte også etterutslippsvarigheten på høyest testede dose betydelig (212,3 mg kg⁻¹), mens levetiracetam var inaktiv på denne parameteren opptil 1700 mg kg⁻¹.

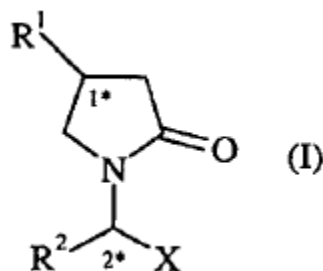
[0116] Audiogene anfallsmottakelige mus ble beskyttet mot uttrykkingen av kloniske konvulsjoner med brivaracetam og levetiracetam. Brivaracetam, administrert i.p. 30 min før anfallsinduksjon i mus beskyttet også mot kloniske konvulsjoner induisert av pentylentetrazol og mot tonisk bakbenforlengelse induisert ved et maksimalt elektro-sjokk hos mus, selv med høyere ED50-verdier.

[0117] Brivaracetam undertrykket spontane SWD-er i GAERS-rotter betydelig fra en dose på 2,1 mg kg⁻¹ med fullstendig hemming som vises ved den høyest testede dosen (67,9 mg kg⁻¹).

[0118] Forbehandling med brivaracetam under hornhinneopptenning av mus resulterte i en betydelig reduksjon i forekomsten av generaliserte motoranfall, og en tilsvarende forekomstreduksjon ble observert med levetiracetam ved høyere doser. Fortsatte hornhinneestimuleringer etter avsluttet behandling viste en vedvarende reduksjon i forekomsten av generaliserte motoranfall i gruppen som tidligere er behandlet med den høyeste dosen av brivaracetam.

P a t e n t k r a v

1. En oral farmasøytisk sammensetning, i en fast tablettform, omfattende en aktiv ingrediens og 0,1 til 60 vekt-% av minst ett syklodekstrinmiddel, som eksipiens, med hensyn til den totale vekten av sammensetningen; den aktive ingrediensen er et 2-okso-1-pyrrolidinderivat av formel (I),



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 $-\text{CN}$;

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 etyl; og X er $-\text{CONH}_2$.

3. Sammensetningen ifølge krav 1 eller 2, der syklodekstrinmidlet velges blant alfasyklodekstrin, betasyklodekstrin, hydroksypropylbetasyklodekstrin, metylbetasyklodekstrin, sulfobutylbetasyklodekstrin, gammasyklodekstrin og hydroksypropylgammasyklodekstrin.

4. Sammensetningen ifølge krav 3, der syklodekstrinmidlet er et betasyklodekstrin.

5. Sammensetningen ifølge krav 1, 2, 3 eller 4, der syklodekstrinmidlet er et betasyklodekstrin som har et vanninnhold på mellom 5 og 16 vekt-%.

6. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 5, der sammensetningen er en homogen blanding av den aktive ingrediensen og alle eksipiensene.

5 **7.** Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 1 til 6, der sammensetningen omfatter 1,0 til 15,0 vekt-% av syklodekstrinmidlet i forhold til vekten av sammensetningen.

10 **8.** Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der sammensetningen omfatter et desintegreringsmiddel, som eksipiens.

9. Sammensetningen ifølge krav 8, der desintegranten er natriumkrysskarmellose.

15 **10.** Sammensetningen ifølge hvilket som helst av kravene 8 eller 9, der sammensetningen omfatter 1,5 til 8 vekt-% av desintegranten i forhold til vekten av sammensetningen.

20 **11.** Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der sammensetningen omfatter et fortynningsmiddel, som eksipiens.

12. Sammensetningen ifølge krav 11, der fortynningsmidlet er en blanding av laktosemonohydrat og vannfri laktose.

25 **13.** Sammensetningen ifølge kravene 11 eller 12, der sammensetningen omfatter 30 til 90 vekt-% fortynningsmiddel med hensyn til vekten av sammensetningen.

14. Sammensetningen ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der sammensetningen omfatter et smøremiddel, som eksipiens.

30 **15.** Sammensetningen ifølge krav 14, der smøremidlet er magnesiumstearat.

16. Sammensetningen ifølge kravene 14 eller 15, der sammensetningen omfatter 0,01 til 2,0 vekt-% smøremiddel med hensyn til den totale vekten av sammensetningen.

35 **17.** Sammensetningen ifølge krav 1, der sammensetningen omfatter

- brivaracetam som aktiv ingrediens;
- 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 sammensetningen.

5 **18.** Prosess for fremstilling av en sammensetning ifølge hvilket som helst av de foregående kravene, der det inkluderer minst ett direkte kompresjonstrinn.

19. Prosess ifølge krav 18, der det inkluderer
- et første trinn der den aktive bestanddelen og syklodekstrinmidlet og alle eksipientsene blandes; og
10 - et andre trinn der den resulterende blandingen komprimeres for å oppnå tabletter.