

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 450 070**

51 Int. Cl.:

**A61P 25/08** (2006.01)

**A61K 31/165** (2006.01)

**A61K 31/4015** (2006.01)

**A61K 38/05** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2007 E 12001535 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.01.2014 EP 2462990**

54 Título: **Composición farmacéutica que comprende lacosamida y levetiracetam con efecto anticonvulsionante sinérgico**

30 Prioridad:

**15.06.2006 US 813967 P**

**12.10.2006 EP 06021469**

**12.10.2006 EP 06021470**

**22.11.2006 EP 06024241**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**21.03.2014**

73 Titular/es:

**UCB PHARMA GMBH (100.0%)**

**Alfred-Nobel-Strasse 10**

**40789 Monheim, DE**

72 Inventor/es:

**STÖHR, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

ES 2 450 070 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que comprende lacosamida y levetiracetam con efecto anticonvulsionante sinérgico.

5 La presente solicitud trata las prioridades de la Patente de EE.UU. 60/813.967 de 15 de junio de 2.006, la Patente europea EP 06 021 470.7 del 12 de octubre de 2.006, la Patente europea EP 06 021 469.9 del 12 de octubre de 2.006 y la Patente europea EP 06 024 241.9 del 22 de noviembre de 2.006.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto (a) de una clase de compuestos peptídicos y al menos un compuesto más (b) para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos en los que esta composición tiene un efecto sinérgico en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos cuando se compara con el efecto de los compuestos (a) o (b) proporcionados solos.

10 Se sabe que algunos péptidos presentan actividad del sistema nervioso central (SNC) y son útiles en el tratamiento de la epilepsia y otros trastornos del SNC. Estos péptidos se describen en la Patente de EE.UU. N° 5.378.729 y en la Patente de EE.UU. N° 5.773.475.

15 La Patente europea EP 1 541 138 se refiere al uso de una clase de compuestos peptídicos para tratar el estado epiléptico o afecciones relacionadas, tales como ataques repetitivos agudos y grupos de ataques. La Patente europea EP 1 541 138 se refiere además a la prevención de convulsiones clónico - tónicas generalizadas.

Los ataques son la consecuencia de una disfunción cerebral paroxismal relacionada con excesiva actividad neuronal que conduce a una alteración de comportamiento o consciencia. La epilepsia representa la reaparición de dos o más ataques no provocados y representa una enfermedad cerebral crónica.

20 Hay dos tipos principales de ataques: ataques parciales o focales, que se originan en una posición en el cerebro, pero pueden extenderse durante el acontecimiento y ataques generalizados, que pueden afectar a ambos hemisferios de manera simultánea. Los ataques parciales se manifiestan de múltiples maneras dependiendo del área que se vea afectada (confusión, movimientos corporales automáticos, alucinaciones, etc), y si se extienden en el cerebro pueden terminar en un acontecimiento tónico-clónico generalizado (una convulsión). Hay varios tipos de ataques generalizados: convulsivos (tónico-clónico, tónico, clónico, mioclónico) y no convulsivos (ausencias, atónicos). Típicamente todos los tipos de ataques duran unos minutos, normalmente menos de cinco minutos. Los ataques convulsivos, en particular acontecimientos tónico-clónicos, típicamente dan como resultado pérdida de consciencia.

25 Se ha definido estado epiléptico (SE, por sus siglas en inglés) como un ataque que dura durante 30 o más minutos, o una serie de ataques consecutivos que ocurren durante 30 o más minutos durante los que el individuo no recupera completamente la consciencia. Muchos médicos y muchos artículos de investigación principales recientes, sin embargo, consideran que un paciente está en SE si los ataques duran más de 5 minutos. Hay dos tipos principales de SE: SE generalizado, que puede ser convulsivo o no convulsivo y SE focal. El SE convulsivo generalizado es el tipo más grave y está asociado a alta morbilidad y mortalidad. El SE puede ocurrir en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia. Sin embargo, el comienzo de SE es más frecuente en individuos sin epilepsia previa y con frecuencia se relaciona con una enfermedad cerebral grave y aguda (por ejemplo, encefalitis o apoplejía) o trauma. Además de éstas, una variedad de afecciones incluyendo hipoglucemia, hipertermia, sobredosis de droga y abstinencia de alcohol o droga, puede ser una causa de SE. Así, la actividad anticonvulsionante de un compuesto o asociación, por ejemplo en modelos para o pacientes con ataques parciales complejos, no es necesariamente predecible para actividad contra SE. SE no es sólo una enfermedad potencialmente mortal sino que también causa pérdida de neuronas y epileptogénesis.

30 A pesar de notables avances médicos en los últimos 50 años, el progreso en el tratamiento de la epilepsia ha sido bastante inadecuado para un gran número de pacientes. Se estima la prevalencia de la epilepsia en el mundo entre 0,3 y 0,6% (Sander et al., 1.987; Schmidt et al., 1.986; Loiseau, 1.988). Aproximadamente 20-30% de los pacientes experimentan epilepsia intratable o efectos secundarios graves a pesar de tratamiento temprano y una dosis diaria óptima de un fármaco antiepiléptico adecuado (Schmidt, 1.992; Kramer, 1.997; Brodie, 2.001). En tales casos, un monoterapiamiento alternativo puede controlar los ataques; sin embargo, una completa supresión de ataques convulsivos raras veces se puede conseguir con un AED, incluso si se administra en la dosis máxima prescrita (Kramer, 1.997). Cuando el monoterapiamiento con fármacos antiepilépticos fracasa, se intenta el tratamiento asociado en un intento para mejorar la eficacia mejorando la eficacia, tolerabilidad o ambas.

35 40 45 50 55 Lacosamida (LA LCM, R-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida) es un miembro de una serie de aminoácido funcionalizado con actividad anticonvulsionante. La actividad anticonvulsionante se ha demostrado en estudios clínicos completos y en modelos animales de epilepsia, incluyendo ataque electroconvulsivo máximo [MES, por sus siglas en inglés], el modelo de ataque resistente al tratamiento de 6 Hz y ataque inducido por el sonido en ratones Frings (Bialer et al., 2.001, 2.002; Hovinga 2.003). Además, la LCM es activa contra el estado epiléptico automantenido resistente al tratamiento. Además de la actividad del fármaco en ataques inducidos de manera eléctrica, es eficaz contra el estado epiléptico inducido por cobalto-homocisteína y litio-pilocarpina (Bialer et al., 2.001, 2.002).

Inicialmente se sugirió que la LCM poseía afinidad por el sitio de glicina insensible a la estricnina del receptor NMDA, sin embargo, el estudio adicional sugiere que esto no debe ser un efecto directo por el que el fármaco ejerza su actividad anticonvulsionante (Bialer et al., 2.001, 2.002). En estudios de unión al receptor (en más de 100 sitios diferentes), ni la LCM ni sus metabolitos se unen a una gran variedad de receptores neurotransmisores o canales de iones (Errington et al. 2.006). En cultivo de células/tejido, la LCM no tuvo efectos sobre corrientes provocadas pro NMDA o los canales de sodio regulados por el voltaje. En neuronas corticales de ratón, el fármaco aumentó las corrientes de GABA e inhibió la transmisión de glutamato indirectamente, lo más probablemente por un mecanismo no específico (Bialer et al., 2.002). Los datos recientes indican que la LCM presenta un doble modo de acción: mejora la inactivación lenta de los canales de sodio regulados por el voltaje y modula la proteína mediadora de la respuesta a la colapsina CRMP-2.

El perfil preclínico sugiere que la LCM será útil en el tratamiento de ataques de comienzo parcial y tónico-clónico generalizado. Los nuevos fármacos antiepilépticos (AED, por sus siglas en inglés) tales como la LCM están inicialmente autorizados como tratamiento de adición, con frecuencia sin pruebas para sugerir con qué tratamientos existentes se deberían emplear. Además, a aproximadamente el 30% de los pacientes con epilepsia se les prescriben tratamientos con politerapia. Hay, así, una clara necesidad de desarrollar una base racional para politerapia con AED, es decir para desarrollar composiciones anticonvulsionantes con eficacia mejorada mejorando la eficacia, tolerabilidad o ambas. Las asociaciones de AED eficaces se evaluaron empíricamente en pacientes con ataques intratables; sin embargo, tales evaluaciones estuvieron acompañadas con frecuencia por reacciones de efectos adversos perjudiciales (Warner et al., 1.992; Luszczki et al., 2.003). Así, se usan modelos preclínicos como alternativa para la evaluación de interacciones farmacodinámicas de fármacos.

Las composiciones farmacéuticas que comprenden (a) lacosamida y (b) levetiracetam para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos en los que el efecto de esta composición en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos es sinérgico cuando se compara con el efecto de los compuestos (a) o (b) proporcionados solos no se han referido previamente. Así, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende (a) lacosamida o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y (b) levetiracetam para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos opcionalmente junto con un portador, diluyente o/y adyuvante farmacéuticamente aceptable. El efecto de esta composición en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos puede ser sinérgico cuando se compara con el efecto de los compuestos (a) o (b) proporcionados solos.

En esta solicitud, el compuesto (a) se refiere a lacosamida y el compuesto (b) se refiere a levetiracetam.

El término "efecto sinérgico en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos" se refiere a un efecto de la composición farmacéutica según la invención en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos que es más que aditivo cuando se compara con el efecto de los compuestos (a) o (b) proporcionados solos.

El efecto sinérgico de la presente invención se puede definir como una sinergia de la asociación de compuestos (a) y (b) en un efecto terapéuticamente deseado (efecto terapéutico sinérgico) en el tratamiento de ataques epilépticos.

El efecto sinérgico de la presente invención también se puede definir como una sinergia de la asociación de compuestos (a) y (b) en la reducción del efecto secundario adverso, que puede ser menor en la asociación de compuestos (a) y (b) cuando se compara con los efectos secundarios de los compuestos (a) y (b) proporcionados solos.

Según Deckers et al. (2.000) se considera que un método de isoblograma usado para evaluar interacciones entre los AED es el método óptimo para detectar sinergia, aditividad o antagonismo entre los AED en modelos animales de epilepsia, tales como el modelo de ataque de 6 Hz en ratones. Para el análisis de isoblogramas, los valores ED50 experimental (EDmix) y aditivo teórico (EDadd) se determinan a partir de las curvas dosis-respuesta de fármacos asociados. Se define ED50 como una dosis de un fármaco que protege el 50% de los animales contra ataques inducidos por 6 Hz. ED50mix es una dosis total determinada experimentalmente de la mezcla de dos fármacos componentes, que se administraron en la asociación de relación fija suficiente para un efecto protector del 50%. A la inversa, ED50add representa una dosis aditiva total de dos fármacos (calculada a partir de la línea de aditividad), que proporciona teóricamente 50% de protección contra los ataques.

El término "índice de interacción  $\alpha$ " se refiere a la relación de ED50mix/ED50add. Esta relación parece ser una buena descripción de la fuerza de la interacción entre dos los AED en análisis de isoblogramas (Luszczki et al., 2.003; Berenbaum, 1.989; Tallarida et al., 1.999; Tallarida, 2.001, 2.002). Si ED50mix = ED50add, entonces  $\alpha = 1$ . Las pequeñas derivaciones de  $\alpha$  pueden no considerarse significativas. Si  $\alpha$  es menor que 0,7, esto puede indicar un efecto sinérgico. Si el índice es mayor que 1,3, esto puede indicar un efecto antagónico y si el índice está en medio esto puede indicar interacción puramente aditiva (Luszczki et al., 2.003; Kerry et al., 1.975; Bourgeois, Wad, 1.984, 1.988; Bourgeois, 1.988).

En una realización preferida, el efecto sinérgico de la composición farmacéutica de la presente invención se define como un valor del índice de interacción  $\alpha$  de la composición de hasta 0,7, preferiblemente de hasta 0,6, más preferiblemente de hasta 0,5, en el que  $\alpha > 0$ . Los ejemplos para el índice de interacción  $\alpha$  son 0,1; 0,2; 0,3; 0,4; 0,5;

0,6 y 0,7.

5 Se puede calcular un índice protector (IP) dividiendo un determinado TD50, determinado en un modelo animal cuantificando los efectos tóxicos de los anticonvulsivos, por el respectivo ED50 determinado en un modelo animal para ataques epilépticos. El IP se considera un margen satisfactorio de seguridad entre dosis de AED y dosis de los AED que ejercen efectos secundarios sedantes, atáxicos u otros neurotóxicos (Löscher et al., 1.991).  $IP_{mix}$  es un índice protector determinado experimentalmente e  $IP_{add}$  es un índice protector teóricamente calculado de las líneas de aditividad en el modelo de ataque epiléptico y el modelo que cuantifica efectos tóxicos.

10 El término "índice de beneficio (IB)" se refiere a un cociente de  $IP_{mix}$  e  $IP_{add}$  de respectivas asociaciones de relación fija, obtenidas directamente del análisis de isobogramas. El IB estima de manera inequívoca las ventajas de la asociación de dos fármacos aplicada en diversas asociaciones de relación fija. Por otra parte, el IB puede proporcionar la razón para combinar los respectivos AED en la práctica clínica si su valor es  $> 1,3$ , mientras el  $IB < 0,7$  puede indicar asociaciones desfavorables de los AED (Luszczki et al., 2.003, Epilepsia 44: 489).

15 En otra realización preferida, el efecto sinérgico de la composición farmacéutica de la presente invención se define como un valor del índice de beneficio IB de la composición de al menos 1,3, preferiblemente de al menos 1,4, más preferiblemente de al menos 1,5. Ejemplos para el índice de beneficio IB son 1,3; 1,4; 1,5; 1,6; 1,7; 1,8; 1,9 y 2,0.

20 El término "relación de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de 1:1, calculada sobre los valores ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales" se refiere a composiciones que comprenden los dos, compuesto (b) y compuesto (a), en una dosis que corresponde a 50% de la respectiva dosis de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales o un múltiplo de esta relación de dosis fija. Por consecuencia, una "relación de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de 3:1, calculada sobre los valores ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales" se refiere a composiciones que comprenden compuesto (b) en una dosis que corresponde a 75% de la respectiva dosis de ED50 y compuesto (a) en una dosis que corresponde a 25% de la respectiva dosis de ED50 de compuesto (a) o un múltiplo de esta relación de dosis fija.

25 En general, la "relación de dosis fija de compuesto (b) : compuesto (a) de X:Y, calculada sobre los valores ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales" se refiere a composiciones que comprenden tanto compuesto (b) como compuesto (a), en las que la dosis de compuesto (b) corresponde a  $X \cdot ED_{50} / (X+Y)$  de compuesto (b) y la dosis de compuesto (a) corresponde a  $Y \cdot ED_{50} / (X+Y)$  de compuesto (a) o un múltiplo de esta relación de dosis fija.

30 Así, una composición que comprende tanto compuesto (b) como compuesto (a) en una relación de dosis fija de al menos X:Y comprende al menos X/(al menos X+Y) partes de compuesto (b), en la que 1 parte es una cantidad que corresponde al ED50 de compuesto (b) e Y/(al menos X+Y) partes de compuesto (a), en la que 1 parte es una cantidad que corresponde al ED50 de compuesto (a) o un múltiplo de esta relación de dosis fija.

35 El término "múltiplo" se refiere a una composición que comprende una mayor o una menor cantidad de compuestos (a) y (b) con referencia a la cantidad como se define por los valores ED50, mientras se mantiene la relación de dosis fija. Una composición que comprende un múltiplo de la relación de dosis fija como se indicó anteriormente puede comprender así al menos 0,1 veces la relación de dosis fija, al menos 0,2 veces, al menos 0,5 veces, al menos 2 veces, al menos 5 veces o al menos 10 veces la relación de dosis fija o/y lo máximo 100 veces la relación de dosis fija, lo máximo 50 veces o lo máximo 20 veces la relación de dosis fija.

40 En otra realización preferida más, están presentes compuesto (b) y compuesto (a) en la composición farmacéutica de la presente invención en una relación de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de 1:6 a 6:1, preferiblemente de 1:3 a 6:1, más preferiblemente de 1:1 a 6:1, incluso más preferiblemente de 3:1 a 6:1, en la que la relación de dosis fija se calcula sobre los valores ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales. Ejemplos para relaciones de dosis fijas de compuesto (b): compuesto (a) según la presente invención son relaciones de dosis fijas de 1:6, 1:3, 1:1, 3:1 y 6:1. Más ejemplos para relaciones de dosis fija según la presente invención son relaciones de dosis fija de 1:5, 1:4, 1:2, 2:1, 4:1 y 5:1.

45 En una realización preferida, están presentes compuesto (b) y compuesto (a) en la composición farmacéutica de la presente invención en una relación de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de al menos 1:6, al menos 1:3, al menos 1:1, más preferiblemente al menos 3:1, en la que la relación de dosis fija se calcula sobre los valores ED<sub>50</sub> de los compuestos (b) y (a) individuales. Ejemplos para relaciones de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) según esta realización más preferida de la presente invención son relaciones de dosis fija de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 y 6:1.

50 En otra realización preferida más, están presentes compuesto (b) y compuesto (a) en la composición farmacéutica de la presente invención en una relación de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de lo máximo 6:1, en la que la relación de dosis fija se calcula sobre los valores ED<sub>50</sub> de los compuestos (b) y (a) individuales.

55 El experto puede determinar los valores ED50 por métodos conocidos en la técnica. Se prefiere que los valores ED50 se determinen por estudios preclínicos o/y clínicos. También se pueden usar los valores ED50 publicados. Los valores ED50 están publicados para lacosamida y levetiracetam. Las Tablas 1, 5 y 6 desvelan valores específicos de ED50 obtenidos en diversos modelos de la rata y el ratón. Un experto en la materia sabe que en un modelo

particular, entre diferentes especies, los valores ED50 muestran una variación por un factor de hasta 5 o incluso mayor.

En particular, el ED50 de la lacosamida está en un intervalo de al menos 0,5 mg/kg hasta 30 mg/kg de peso corporal p. o. o i. p. Más en particular, el ED50 de lacosamida es 10 mg/kg de peso corporal i. p.

- 5 En particular, el ED50 de levetiracetam en un intervalo de al menos 10 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal p. o. o i. p. Más en particular, el ED50 de levetiracetam es 20 mg/kg de peso corporal i. p.

Levetiracetam es el derivado etílico de piracetam y pertenece al grupo de racetamos. Los racetamos pueden tener un efecto sinérgico en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, cuando se compara con el efecto de la lacosamida y un racetamo solo, en el que los ataques epilépticos son como se definió en la presente memoria.

- 10 Una composición farmacéutica preferida en particular de la presente invención comprende levetiracetam y lacosamida o/y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un portador, diluyente o/y adyuvante farmacéuticamente aceptable.

- 15 Esta composición preferida en particular puede tener un efecto sinérgico en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, cuando se compara con el efecto de lacosamida y levetiracetam solos, en el que los ataques epilépticos son como se definió en la presente memoria.

- 20 En esta composición preferida en particular, pueden estar presentes levetiracetam y lacosamida en una relación de dosis fija de levetiracetam : lacosamida de al menos 1:3, al menos 1:1 o al menos 3:1, en la que la relación de dosis fija se calcula sobre los valores ED50 individuales de levetiracetam y lacosamida. En esta composición preferida en particular, la relación de dosis fija de levetiracetam : lacosamida puede ser lo máximo 6:1. La relación de dosis fija se puede calcular sobre la base de un valor ED50 de levetiracetam o/y un valor ED50 de lacosamida desvelado en la presente memoria o sobre la base de los valores ED50 conocidos en la técnica.

- 25 Esta composición preferida en particular puede comprender levetiracetam en una dosis de al menos 1.000 mg/día hasta 3.000 mg/día y lacosamida en una dosis de al menos de 100 mg/día, preferiblemente al menos de 200 mg/día, más preferiblemente al menos de 300 mg/día, lo más preferiblemente al menos de 400 mg/día y en una dosis de lo máximo de 6 g/día, más preferiblemente lo máximo de 1 g/día y lo más preferiblemente lo máximo de 600 mg/día.

En las composiciones preferidas en particular descritas en la presente memoria, el efecto sinérgico también se puede definir en términos del índice de interacción  $a$ , como se describe en la presente memoria, o en términos del índice de beneficio, como se describe en la presente memoria.

- 30 Las composiciones farmacéuticas preferidas en particular descritas en la presente memoria se pueden preparar preferiblemente por administración i. v. u oral.

En otra realización más de la presente invención, el efecto sinérgico de la composición farmacéutica de la presente invención se define como un efecto adverso reducido de la asociación de compuesto (a) y compuesto (b) cuando se compara con los compuestos (a) y (b) proporcionados solos.

- 35 No sólo se puede encontrar una reducción de efecto secundario sinérgico en esas asociaciones que presentan un efecto terapéutico sinérgico, sino que también se puede encontrar en las asociaciones de compuestos (a) y (b) que presentan un efecto terapéutico aditivo o un efecto terapéutico sinérgico no significativo en el tratamiento de ataques epilépticos.

En una realización preferida, los ataques epilépticos se seleccionan de ataques parciales con y sin ataques de generalización secundaria, generalizados principalmente y estado epiléptico.

- 40 Otro aspecto más de la presente invención es el uso de la composición farmacéutica de la invención para la preparación de un medicamento para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en el que los ataques epilépticos son como se define en la presente memoria.

- 45 Otro aspecto más de la presente invención es un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en el que los ataques epilépticos son como se define en la presente memoria, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la invención a un individuo con necesidad de la misma.

La lacosamida se tolera bien, que es una ventaja sobre otra terapéutica usada comúnmente para el tratamiento de ataques epilépticos.

- 50 Lacosamida y levetiracetam se pueden formular en una preparación farmacéutica (única forma farmacéutica) para administración al mismo tiempo o se pueden formular en dos o más preparaciones distintas (formas farmacéuticas separadas), cuyas formas de dosificación separadas se pueden administrar de manera simultánea o/y con posterioridad. Las distintas preparaciones en las formas farmacéuticas separadas se pueden administrar por la

misma vía o por diferentes vías.

La composición farmacéutica de la presente invención puede comprender así una sola forma farmacéutica que comprenda lacosamida y levetiracetam.

5 La composición farmacéutica de la presente invención también puede comprender una forma farmacéutica separada que comprenda:

(i) lacosamida y

(ii) levetiracetam.

En otra realización preferida más de la presente invención, la segunda composición (ii) puede ser una composición comercialmente disponible.

10 Las formas farmacéuticas separadas pueden estar opcionalmente co-embaladas, por ejemplo en un solo envase o en una pluralidad de envases dentro de un solo envase externo, o co-presentadas en envases separados ("presentación común"). Como un ejemplo de co-embalado o presentación común, se considera un estuche que comprende, en contenedores separados, lacosamida y levetiracetam. En otro ejemplo, lacosamida y levetiracetam se embalan por separado y están disponibles para la venta independientemente entre sí, pero son comercializados conjuntamente o co-promocionados para uso según la invención. Las formas de dosificación separadas también se pueden presentar a un individuo por separado e independientemente, para uso según la invención.

La composición farmacéutica de la presente invención se prepara preferiblemente para administración en mamíferos, preferiblemente en seres humanos.

20 La composición farmacéutica de la presente invención que comprende (a) lacosamida y (b) levetiracetam se puede preparar para la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, como se define en la presente memoria.

El intervalo de administración de lacosamida y levetiracetam puede depender de las formas farmacéuticas. La lacosamida se puede administrar primero o se puede administrar primero levetiracetam.

25 Se prefiere que la lacosamida sea sustancialmente enantioméricamente pura. Como se usa en la presente memoria, el término "sustancialmente enantioméricamente pura" se refiere a un contenido del enantiómero R de al menos 99,5%. Esto corresponde a un exceso enantiomérico (ee) de 99%. Las respectivas cantidades de enantiómero R y S se pueden determinar por cromatografía de columna quiral, por ej., por HPLC con "ChiralPak" como fase estacionaria, quiral.

30 La lacosamida se puede emplear en la forma de sales en vista de su naturaleza básica por la presencia del grupo amino libre. Así, la lacosamida puede formar sales con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos, incluyendo ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales con ácidos terapéuticamente aceptables son útiles por supuesto en la preparación de formulación donde la solubilidad en agua aumentada es lo más ventajoso.

35 Estas sales farmacéuticamente aceptables también presentan eficacia terapéutica. Estas sales incluyen sales de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, yodhídrico, bromhídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico y ácidos sulfúricos así como sales de ácidos orgánicos, tales como tartárico, acético, cítrico, málico, benzoico, perclórico, glicólico, glucónico, succínico, arilsulfónico, (por ej., ácidos p-toluenosulfónicos, bencenosulfónico), fosfórico, malónico y similares.

40 El médico determinará la dosis de las presentes asociaciones terapéuticas que será la más adecuada y variará con la forma de administración y el compuesto particular elegido, y además, variará con el paciente bajo tratamiento, la edad del paciente, el tipo de enfermedad que se esté tratando. En general deseará iniciar el tratamiento con pequeñas dosis sustancialmente menores que la dosis óptima de las asociaciones y aumentar la dosis mediante pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una menor cantidad proporcionada por vía parenteral. Las asociaciones de la presente invención son útiles de la misma manera que los agentes terapéuticos comparables y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que se emplea en general con estos otros agentes terapéuticos.

45 En una realización preferida, se administra lacosamida en cantidades que oscilan de 1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal al día, más preferiblemente en cantidades que oscilan de 1 mg a 10 mg por kilogramo de peso corporal al día. Esta pauta posológica puede ser ajustada por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los pacientes con necesidad de la misma se pueden tratar con dosis del compuesto (a) de la presente invención de al menos 50 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día, más preferiblemente de al menos 300 mg/día, aún más preferiblemente de al menos 400 mg/día y lo más preferiblemente de al menos 600 mg/día. En general, un paciente con necesidad de la misma se puede tratar con dosis lo máximo de 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, aún más un máximo de 800 mg/día y lo más preferiblemente un máximo de 600 mg/día. En algunos casos, sin embargo, pueden ser necesarias dosis superiores o inferiores.

En una realización preferida más, se administra levetiracetam en cantidades que oscilan de 100 mg/día a 4 g/día.

En otra realización preferida, la dosis diaria se aumenta hasta que se alcanza una dosis diaria predeterminada que se mantiene durante el tratamiento adicional.

5 En otra realización preferida más, se pueden administrar a diario varias dosis divididas. Por ejemplo, se pueden administrar tres dosis al día, preferiblemente dos dosis al día. Se prefiere más administrar una sola dosis al día.

En otra realización preferida más, se puede administrar una cantidad de lacosamida que da como resultado una concentración en plasma de 0,1 a 15 µg/ml (punto mínimo) y 5 a 18,5 µg/ml (punto máximo), calculada como un promedio sobre una pluralidad de individuos tratados, la administración intravenosa en tratamiento de urgencia podía dar como resultado niveles máximos de plásmidos de hasta 30 µg/ml.

10 Las asociaciones de lacosamida y levetiracetam se pueden administrar de una manera conveniente, tal como por vías oral, intravenosa (en el caso de que sea soluble en agua), intramuscular, intratecal, rectal (por ej., supositorio, gel, líquido, etc.) o subcutánea. Se prefiere administración oral, rectal o/y i. v. En tratamiento de urgencia, la administración i. v. es lo más preferido.

15 La composición farmacéutica de la presente invención se puede preparar para el tratamiento como se describió anteriormente, en particular para el tratamiento con dosis como se describió anteriormente, para efectuar concentraciones en plasma como se describió anteriormente, durante periodos de administración o/y vías de administración como se especifica en las realizaciones de la presente invención como se describió anteriormente.

20 Las asociaciones de lacosamida y levetiracetam se pueden administrar por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un portador comestible asimilable o puede estar encerrado en cápsulas de gelatina de carcasa dura o blanda o se puede comprimir en comprimidos o se puede incorporar directamente al alimento de la dieta. Para administración terapéutica oral, las asociaciones de lacosamida y levetiracetam se pueden incorporar con excipientes y usar en la forma de comprimidos que pueden ser ingeridos, comprimidos sublinguales, comprimidos medicinales, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Dichas composiciones y preparaciones deberían contener al menos 1% de lacosamida. El porcentaje de las composiciones y preparaciones se puede  
25 variar, por supuesto, y puede estar convenientemente entre 5 y 80% del peso de la unidad. La cantidad de asociaciones de lacosamida y levetiracetam en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtenga una dosis adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención contienen entre aproximadamente 10 mg y 6 g de compuesto activo de lacosamida.

30 Los comprimidos, comprimidos medicinales, píldoras, cápsulas y similares pueden contener también lo siguiente: Un aglutinante tal como goma de tragacanto, goma arábiga, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato de dicalcio; un agente disgregante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido alginico y similares; se puede añadir un lubricante tal como estearato de magnesio y un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta piperita, aceite de gualteria o aromatizante de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un portador líquido.

35 Otros diversos materiales pueden estar presentes como recubrimientos o modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, se pueden recubrir comprimidos, píldoras o cápsulas con goma laca, azúcar o ambas. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma a cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material usado en la preparación de cualquier forma unitaria de dosificación debería ser  
40 farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo se puede incorporar a preparaciones y formulaciones de liberación controlada. Por ejemplo, se consideran formas farmacéuticas de liberación controlada en las que el ingrediente activo está ligado a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, se puede recubrir con un recubrimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.

45 La composición farmacéutica también se puede administrar por vía parenteral o por vía intraperitoneal. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, líquido, polietilenglicoles y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones ordinarias de almacenaje y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

50 Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (en el caso de que sea soluble en agua) o dispersiones y polvos estériles para una preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que exista aptitud para ser fácilmente inyectable. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenaje y se debe preservar contra la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El portador puede ser un disolvente o medio de dispersión que contiene, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol y polietilenglicol líquido y similares), mezclas adecuadas de los mismos y aceites vegetales. Se puede  
55 mantener la fluidez apropiada, por ejemplo, por el uso de un recubrimiento tal como lecitina, por el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y por el uso de tensioactivos. La prevención de la

acción de microorganismos se puede producir mediante diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, será preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. La absorción prolongada de las composiciones inyectables se puede producir por el uso en las composiciones de agentes que retardan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan disoluciones inyectables estériles por incorporación de los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, cuando se requiera, seguido por esterilización por filtrado. En general, se preparan dispersiones por incorporación de los diversos ingredientes activos esterilizados en un vehículo estéril que contiene el medio de dispersión básico y los otros ingredientes requeridos de los enumerados anteriormente. En el caso de preparación de polvos estériles para la fabricación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado a vacío o liofilización opcionalmente junto con cualquier ingrediente deseado adicional.

Como se usa en la presente memoria, "portador farmacéuticamente aceptable" incluye cualquier y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agente antibacteriano y antifúngico, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias activas farmacéuticas también conocidas en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se considera su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar ingredientes activos suplementarios a las composiciones.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación o facilidad de administración y uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas aptas como dosis unitarias para los individuos mamíferos que se tienen que tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculado para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el portador farmacéutico requerido. Los detalles específicos para las nuevas formas unitarias de dosificación de la invención son dictados por y dependen directamente de (a) las únicas características del material activo y el efecto terapéutico particular que se tiene que conseguir y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de la mezcla tal como material activo para el tratamiento de enfermedad en individuos vivos con una enfermedad en que se debilita la salud corporal como se desvela en la presente memoria con detalle.

Los principales ingredientes activos se mezclan para la administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un portador farmacéuticamente aceptable adecuado en forma unitaria de dosificación como se describió anteriormente. Una forma farmacéutica unitaria puede contener, por ejemplo, el principal compuesto activo (a) en cantidades que oscilan de 10 mg a 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo se presenta en general en de 1 a 750 mg/ml de portador. En el caso de composiciones que contienen ingrediente activos suplementarios, las dosis se determinan por referencia a la dosis normal y la manera de administración de dichos ingredientes.

Como se usa en la presente memoria el término "paciente" o "individuo" se refiere a un animal de sangre caliente y preferiblemente mamíferos, tales como, por ejemplo, gatos, perros, caballos, vacas, cerdos, ratones, ratas y primates, incluyendo seres humanos. El paciente preferido es un ser humano.

El término "tratar" se refiere a aliviar el dolor asociado a una enfermedad o afección, para curar o aliviar la enfermedad o afección del paciente.

Los compuestos de la presente invención se administran a un paciente que padece el tipo de trastorno mencionado en una cantidad eficaz. Estas cantidades son equivalentes a las cantidades terapéuticamente eficaces descritas anteriormente.

La presente invención se ilustra además por el siguiente ejemplo, figuras y tablas.

#### Legendas de figuras y tablas

Figura 1: Isoblograma que muestra interacciones entre levetiracetam (LEV) y lacosamida (LCM) para tres asociaciones de relación fija en el modelo de ataque inducido de 6 Hz en ratones. Los valores de la dosis eficaz mediana (ED50) para LEV y LCM se ponen en los ejes X e Y, respectivamente. La línea recta que conecta estos dos valores ED50 representa la línea teórica de aditividad para un continuo de diferentes relaciones de dosis fija. Los puntos sólidos representan los valores ED50mix derivados de manera experimental (con límites de confianza del 95% las barras de error) para dosis total expresada como la proporción de LEV y LCM que produce un efecto del 50%.

Tabla 1: Efectos de LCM y fármacos antiepilépticos convencionales contra ataque de 6 Hz en ratones. Los límites de confianza se indican entre paréntesis. Los AED distintos de LEV y la LCM se incluyen como comparaciones.

Tabla 2: Caracterización mediante isoblograma de la interacción entre LCM y LEV en los ensayos de ataque de 6 Hz en ratones.

Tabla 3: Los efectos de levetiracetam administrado solo y en asociación con lacosamida sobre la coordinación

motora en el ensayo rotarod en ratones. Los resultados del ensayo rotarod se expresan como un porcentaje de los animales que muestra deficiencia de la coordinación motora. Cada grupo consistió en 10 animales. Para el ensayo de levitiracetam solo en su ED<sub>50</sub>, cada grupo consistió en 20 animales. El ensayo exacto de Fisher se usó para comparaciones estadísticas.

- 5 Tabla 4: Sumario de resultados de interacción combinados para LEV+LCM obtenidos en modelo de ataques inducidos por 6 Hz en ratones.

Tabla 5: Perfil de actividad anticonvulsionante y toxicidad mínima de lacosamida en ratones y ratas.

Tabla 6: Perfil de actividad anticonvulsionante y toxicidad mínima de anticonvulsionantes prototipo en ratones y ratas.

- 10 MES = ataque electroconvulsivo máximo, Sc subcutánea, Met= Metrazol/Quimioconvulsivo, Bic = Bicuculina/Quimioconvulsivo, Pic = Picrotoxina/Quimioconvulsivo, AGS = ataques audiogénicos.

### Ejemplo

- 15 El objeto de este estudio fue investigar interacciones potenciales entre LCM y Levetiracetam (LEV) en el modelo de ataque de 6 Hz en ratones usando el análisis del isoblograma. Según Deckers et al. (2.000) un método de isobogramas usado para evaluar interacciones entre los AED se considera que es el método óptimo para detectar sinergia, aditividad o antagonismo entre los AED en modelos de animales de epilepsia. Los efectos adversos de tales asociaciones se evaluaron en el ensayo rotarod.

#### Animales

- 20 Los experimentos se realizaron en ratones CBA macho adultos (Universidad Odessa) que pesaban entre 20 y 28 g. Se mantuvieron los ratones en jaulas de colonias con libre acceso a alimento y agua, en las condiciones de laboratorio clásicas con ciclo luz natural-oscuridad. Después de adaptación de 1 semana a las condiciones de laboratorio, se asignaron aleatoriamente los animales a grupos experimentales que consistían en diez ratones. Cada ratón se usó sólo una vez. Todos los experimentos se realizaron entre 9 a m y 4 p m. los procedimientos que implican animales y su cuidado se realizaron según los reglamentos de la Comunidad Europea actuales.

#### Fármacos

- 25 Se usaron los siguientes AED en este estudio: LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP donado por SCHWARZ Pharma. Todos los fármacos se disolvieron en metilcelulosa al 0,5% y se administraron por vía intraperitoneal (i. p.) en un volumen de 0,2 ml/20 g de peso corporal (CBZ, VPA -15 min; LCM, LTG - 30 min; LEV, GBP - 60 min; PHT, TPM -120 min antes del ensayo).

- 30 Se prepararon disoluciones de fármaco recientes ex tempore cada día de la experimentación. Estos tiempos de pretratamiento antes de ensayar los AED estaban basados en información acerca de su actividad biológica a partir de la bibliografía (Barton et al., 2.001; Luszczki et al., 2.006).

#### Ensayo de ataque de 6 Hz

- 35 Se realizaron ataques "psicomotores" por estimulación de la córnea (6 Hz, 32 mA, anchura de pulso rectangular de 0,2 m, 3 s de duración) usando un estimulador Grass S48 (Barton et al., 2.001).

- 40 En el momento de la administración del fármaco, se aplicó una gota de tetracaína al 0,5% a los ojos de todos los animales. Previamente a la colocación de electrodos corneales se puso una gota de disolución salina al 0,9% en los ojos. Se sujetaron los animales de manera manual y se liberaron inmediatamente después de la estimulación y se observó la presencia o ausencia de actividad de ataques, que se caracteriza por aturdimiento, sacudida por clono de las extremidades anteriores de la vibrisa y cola de Straub. Se definió la protección como la ausencia de un ataque (Barton et al., 2.001). En grupos de control (con inyección del vehículo) todos los animales presentaron ataques. La eficacia protectora de los AED se determinó como la capacidad para proteger el 50% de los ratones contra ataque de 6 Hz y se expresó como valores de la dosis eficaz medianas (ED50) respectivos. Para evaluar cada valor ED50, se estimularon al menos cuatro grupos de 10 ratones, después de recibir dosis progresivas de un AED, con ataque de 6 Hz. Los valores ED50 (con límites de confianza del 95%) se calcularon por análisis probit por ordenador (Litchfield, Wilcoxon, 1.949) y con posterioridad se transformaron en errores estándar de la media (SEM).

#### Ensayo rotarod

- 50 Se cuantificó la función motora debilitada mediante el ensayo rotarod en ratones según Dunham y Miya (1.957). El ensayo rotarod se emprendió mediante el uso de una varilla de 3 cm de diámetro, rotando a una velocidad constante de 0,6 rad/s (6 rpm). En este ensayo, se indicó un déficit neurológico agudo (efectos adversos producidos por los AED) por la incapacidad de los animales para mantener su equilibrio durante al menos 120 s en la varilla que rota. La razón de dosis evaluada de este modelo fue siempre 1:1. Por comparación, se ensayó cada AED sola en su

ED50 y 50% de su ED50 en el modelo de 6 Hz.

#### Análisis de los datos

El análisis del isoblograma se basa en una comparación de dosis de fármaco equieficaces. En el presente estudio, se evaluaron las interacciones entre fármacos, en lo que se refiere a su eficacia anticonvulsionante contra ensayo de ataque de 6 Hz mediante isoblograma según el procedimiento elaborado por Tallarida (1.992); Porreca et al. (1.990); Luszczki et al. (2.006). Se determinaron los (ED<sub>mix</sub>) experimental y (ED<sub>add</sub>) aditivo teórico de las curvas dosis-respuesta de fármacos asociados (Tallarida et al., 1.997). Se define ED50 como una dosis de un fármaco que protege el 50% de los animales contra ataques inducidos por 6 Hz. ED50<sub>mix</sub> es una dosis total determinada experimentalmente de la mezcla de dos fármacos componentes, que se administraron en la asociación de relación fija suficiente para un efecto protector del 50%. A la inversa, ED50<sub>add</sub> representa una dosis aditiva total de dos fármacos (calculado de la línea de aditividad), que proporciona teóricamente el 50% de protección contra los ataques. los límites de confianza del 95% respectivos de ED<sub>mix</sub> se calcularon según Litchfield y Wilcoxon (1.949) y los de ED<sub>add</sub> según Tallarida y Murray (1.987) y se transformaron con posterioridad a SEM, según un procedimiento descrito con detalle por Luszczki, et al. (2.003).

Para estimar los tipos de interacciones, se examinaron tres relaciones de dosis fija de los fármacos como sigue 1:3, 1:1 y 3:1 en los ataques inducidos por 6 Hz. Para visualizar los tipos de interacciones entre LCM y los AED estudiados, se dibujaron las isobolas por representación gráfica de los puntos que reflejan las respectivas dosis de LCM (sobre el eje Y) y dosis de un AED en el eje X. La línea recta que conecta los valores ED50 para los dos fármacos ensayados administrados solos contra ataques inducidos de 6 Hz, representa la isobola teórica para aditividad. Si los datos puntuales determinados de manera experimental, que reflejan las asociaciones de diversas relaciones fijadas, se encuentran en esta línea los efectos de los fármacos son aditivos (no interacción). Si los puntos caen significativamente por debajo de la línea aditiva, los dos fármacos componentes actúan de manera sinérgica. A la inversa, se puede reconocer antagonismo si estos puntos se localizan por encima de la isobola aditiva.

Por otra parte, un índice de interacción para diversas asociaciones de relación fija de dos AED en el ensayo de 6 Hz se calculó como una relación ED50<sub>mix</sub> / ED50<sub>add</sub>. Esta relación parece ser una buena descripción de la resistencia de interacción entre dos AED en análisis de isoblogramas (Luszczki et al., 2.003; Berenbaum, 1.989; Tallarida et al., 1.999; Tallarida, 2.001, 2.002). Si el índice es menor que 0,7, esto indica un efecto sinérgico. Si el índice es mayor que 1,3, esto indica un efecto de antagonismo y si el índice está en medio esto indica interacción puramente aditiva (Luszczki et al., 2.003; Kerry et al., 1.975; Bourgeois, Wad, 1.984, 1.988; Bourgeois, 1.988).

Se puede calcular un índice protector (IP) dividiendo un TD50 proporcionado, obtenido en el ensayo rotorod, por el respectivo ED50 determinado en el ensayo de ataque de 6 Hz. El IP se considera un margen satisfactorio de seguridad entre dosis de AED y dosis de los AED que ejercen efectos secundarios sedantes, atáxicos u otros neurotóxicos (Loscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1.991), 9: 1-10).

Se define un índice de beneficio (IB) como un cociente de IP<sub>mix</sub> e IP<sub>add</sub> de respectivas asociaciones de relación fija, obtenidas directamente del análisis de isoblogramas. IP<sub>mix</sub> es un índice protector determinado experimentalmente e IP<sub>add</sub> es un índice protector calculado de manera teórica de las líneas de aditividad en el ataque de 6 Hz y en ensayo rotorod. El IB estima de manera inequívoca las ventajas de la asociación de dos fármacos aplicados en diversas asociaciones de relación fija. Por otra parte, el IB proporciona la razón para combinar los respectivos AED en la práctica clínica si su valor es > 1,3, mientras el IB < 0,7 indica asociaciones desfavorables de los AED. (Luszczki JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isoblographic analysis, *Epilepsia* (2.003), 44: 489-99).

#### Resultados

1. Efectos anticonvulsionantes de AED contra ataques inducidos por 6 Hz en ratones.

Todos los AED estudiados (LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP) produjeron efectos anticonvulsionantes dependientes de la dosis contra ataque de 6 Hz en ratones. Los valores ED50 para los fármacos administrados solos se presentan en la Tabla 1. Entre los fármacos Lacosamida mostró la potencia más alta (es decir, el ED50 más bajo).

2. Análisis de isoblogramas de interacciones entre LCM y numerosos AED en el modelo de ataque de 6 Hz.

Basado en los valores de ED50 determinados para cada AED de manera individual, se calculó un ED50 aditivo teórico para mezclas de fármacos (valores de ED50<sub>add</sub>) para tres relaciones fijadas (1:3, 1:1 y 3:1). Con posterioridad, se determinaron los valores de ED50<sub>mix</sub> experimentales para las mismas asociaciones de relación fija en el ensayo de ataque de 6 Hz (Tabla 2). La interacción entre LCM+LEV (Figura 1) fue sinérgica por todas las relaciones (Tabla 2), puesto que los índices de interacción para estas asociaciones fueron menores que 0,7 (Tabla 2).

### 3. Ensayo rotarod

Los resultados detallados se muestran en la Tabla 3. La LCM coadministrada con LEV en la relación de dosis de 1:1 no produjo deficiencia significativa de la realización motora en ratones.

- 5 La Tabla 4 resume los tipos de interacciones observados entre LEV y LCM con respecto a ensayos de ataques inducidos por 6 Hz.

### Discusión

10 Este estudio demuestra que la LCM protegía completamente los ratones de ataques psicomotores de 6 Hz con un ED50 de 10,1 mg/kg. Esta dosis se corresponde bien con el ED50 (9,9 mg/kg) determinado en el programa de investigación de fármacos anticonvulsivos de NINDS pero es 2-3 veces mayor que el ED50 necesario para la protección de ataques electroconvulsivos máximos en ratones y ratas (Stoehr et al., sometido). En general nuestros datos están de acuerdo con los indicados por Barton et al. (2.001). Lacosamida es el fármaco con la mayor potencia en este modelo cuando se compara con los otros AED ensayados. Por el contrario a los moduladores de los canales de sodio fenitoína, lamotrigina y carbamazepina no debilitó la realización rotarod a dosis farmacológicas.

15 El ensayo de 6 Hz se considera un modelo para ataques resistentes al tratamiento por ej., debido a la observación de que LEV proporciona protección completa de este modelo a pesar de ser inactivo en una variedad de modelos distintos (Gower et al., 1.993; Klitgaard et al., 1.998; Löscher, Honack, 1.993; Patsalos, 2.004). Nuestros datos confirman las diferencias en el perfil farmacológico del MES y modelos de ataque de 6 Hz. Barton et al. (2.001) usaron los genes tempranos inmediatos c-Fos como un marcador de activación neuronal inducida por el ataque y mostraron que los ataques inducidos de 6 Hz dan como resultado un patrón claramente diferente de activación neuronal que la observada después de ataque electroconvulsivo máximo o ataques inducidos por PTZ. Duncan y Kohn (2.004) mostraron usando la técnica de la 2-desoxiglucosa que este patrón específico de activación neuronal se atenúa por la lacosamida mientras el fármaco no tuvo efecto en patrones basales.

20 El análisis del isoblograma reveló que la LCM actúa de manera sinérgica con LEV por todas las relaciones fijadas examinadas.

25 Ninguna de las asociaciones de fármacos estudiadas presentó efectos infraaditivos (antagonismo entre fármacos para eficacia antiataque) o potenciación de toxicidades. En ninguno de los casos en que hubo potenciación de actividades antiataque hubo tampoco potenciación de neurotoxicidades agudas. Es decir, por supuesto, una interacción deseable para cualquier asociación de fármacos puesto que el resultado es un margen mejorado de seguridad.

30 Se puede sugerir algún mecanismo subyacente a los diferentes tipos de interacciones observadas entre la LCM y LEV. En primer lugar se pueden excluir los efectos farmacocinéticos como la razón para los efectos aditivos o sinérgicos aunque los niveles en plasma de los AED no han sido determinados. La LCM no inhibe o induce una gran variedad de enzimas metabolizadoras de fármacos, ni se metaboliza en un grado significativo por una de ellas. Adicionalmente, los análisis farmacocinéticos de población clínicos no proporcionaron pruebas de ningún efecto de la LCM en los niveles en plasma de los AED o viceversa. Así las interacciones encontradas en el presente estudio son puramente de naturaleza farmacodinámica.

35 Los mecanismos de acción subyacentes a la naturaleza de la interacción sinérgica o aditiva entre LCM y LEV se desconocen. Según Deckers et al. (2.000), las interacciones sinérgicas son probablemente entre fármacos con diferentes mecanismos de acción y se puede esperar aditividad para fármacos que comparten mecanismos similares.

40 Para el análisis de la actividad adversa en el ensayo rotarod se puede postular que las asociaciones que muestran clara sinergia o aditividad en el ensayo de ataque de 6 Hz no se asociaron a la insuficiencia de coordinación motora en ratones.

45 Se debería enfatizar que la relación de dosis puede ser crítica para el resultado final del tipo de una interacción entre los AED. Esto es evidente a partir del presente resultado que en algunas relaciones de dosis, las interacciones fueron simplemente aditivas (por ej., LCM+GBP, 1:3) y en otras relaciones de dosis fueron terapéuticamente sinérgicas. Los resultados de otros estudios también señalan a este problema (Gordon et al., 1.993; Borowicz et al., 2.000). Por ejemplo, Borowicz et al. (2.002) usando el ensayo de MES en ratones se ha observado que GBP en asociación con CBZ mostró una interacción aditiva en una relación de la dosis de 1:1 pero para muchas otras interacciones sinérgicas muy significativas. Desde este punto de vista esto se debe considerar por los médicos cuando se introducen asociaciones de fármacos en pacientes de epilepsia.

50 Teóricamente, una asociación de fármacos que muestra sólo aditividad para acciones anticonvulsivos pero ningún efecto adverso o mínimos, también es relevante desde un punto de vista médico (Luszczki et al., 2.003), puesto que las asociaciones de bajas dosis pueden proporcionar el mismo efecto antiataque al tiempo que

55

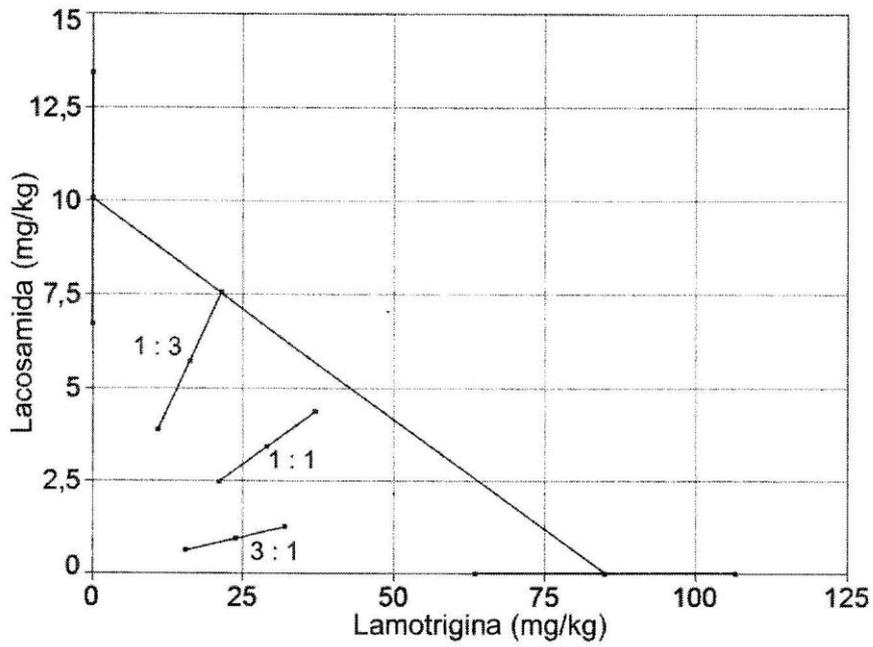
presentan efectos secundarios disminuidos.

Se concluye que la lacosamida presenta un efecto sinérgico junto con levetiracetam en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una preparación farmacéutica para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación comprende (a) lacosamida y (b) levetiracetam o/y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, opcionalmente junto con un portador, diluyente o/y adyuvante farmacéuticamente aceptable y en la que dicha preparación está en una sola forma farmacéutica o está en formas farmacéuticas separadas que están co-envasadas.
- 10 2. La preparación farmacéutica para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos según la reivindicación 1, en la que dicha preparación farmacéutica comprende (b) levetiracetam y (a) lacosamida en una relación de dosis fija de levetiracetam: lacosamida de al menos 1:3 calculada sobre los valores ED 50 de los componentes (b) y (a) individuales.
- 15 3. Una preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica se formula en una preparación farmacéutica (forma farmacéutica sola).
- 15 4. Una preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica está en formas farmacéuticas separadas que están co-envasadas en un solo envase o en una pluralidad de envases dentro de un solo envase externo.
- 20 5. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica comprende (b) levetiracetam y (a) lacosamida en una relación de dosis fija de levetiracetam: lacosamida de entre 1:3 a 6:1, calculado sobre los valores ED 50 de los componentes (b) y (a) individuales.
- 25 6. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos que comprende (b) levetiracetam y (a) lacosamida en una relación de dosis fija de levetiracetam: lacosamida: de entre 1:1 a 6:1, calculado sobre los valores ED 50 de los componentes (b) y (a) individuales.
- 30 7. La preparación farmacéutica para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de, ataques epilépticos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende (b) levetiracetam y (a) lacosamida en una relación de dosis fija de levetiracetam: lacosimida de entre 1:1 y 3:1, calculado sobre los valores ED 50 de los componentes (b) y (a) individuales.
- 30 8. La preparación farmacéutica para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos según una cualquiera de las reivindicaciones 2 y 5 a 7, en la que el valor ED50 de lacosamida es 10,1 mg/kg y el valor ED50 de levetiracetam es 22,8 mg/kg.
- 35 9. La preparación farmacéutica para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que dicha preparación farmacéutica comprende levetiracetam en una dosis de al menos 1.000 mg/día hasta 3.000 mg/día y lacosamida en una dosis de al menos de 100 mg/día y a un máximo de 600 mg/día.
- 40 10. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, que se seleccionan de ataques parciales con y sin ataques de generalización secundaria, generalizados principalmente y estado epiléptico.
- 40 11. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica se prepara para la administración en tres dosis al día, dos dosis al día o como una sola dosis al día.
- 45 12. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica se prepara para la administración oral o i. v.
- 50 13. La preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, para uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha preparación farmacéutica se prepara para la administración oral y está encerrada en cápsulas de gelatina de carcasa dura o blanda o se comprime en comprimidos.
- 50 14. Uso de preparación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 u 11 a 13, para preparar un medicamento para la prevención, alivio y/o tratamiento de ataques epilépticos.
15. Uso según la reivindicación 14, en el que los ataques epilépticos se seleccionan de ataques parciales con y sin ataques de generalización secundaria, generalizados principalmente y estado epiléptico.

**Figura 1**



**Figura 2**

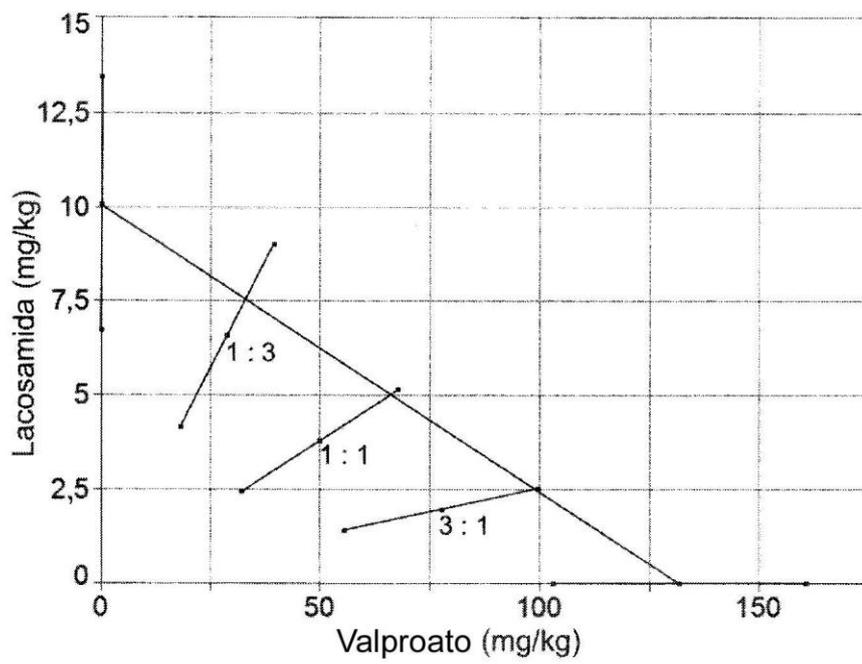


Figura 3

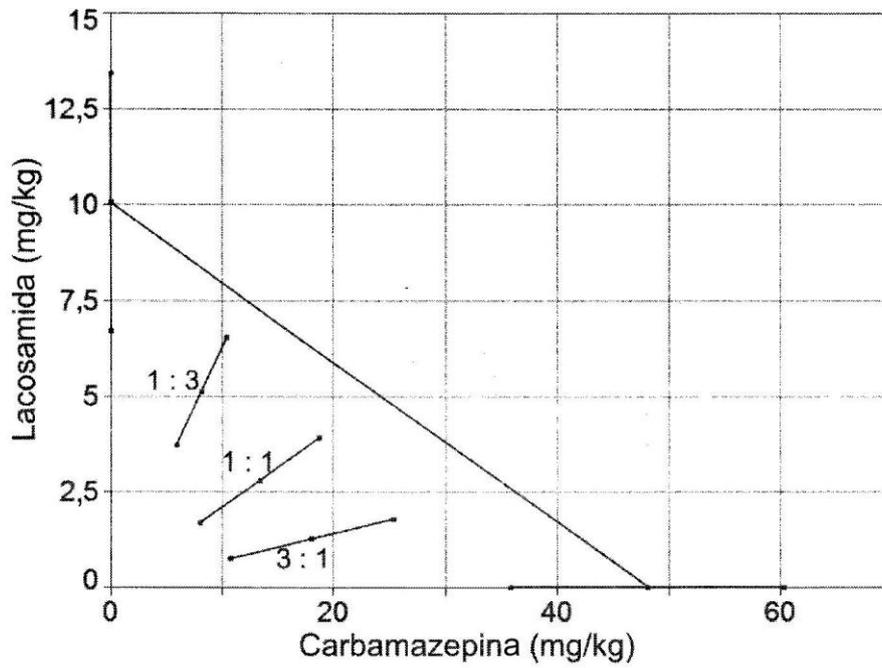


Figura 4

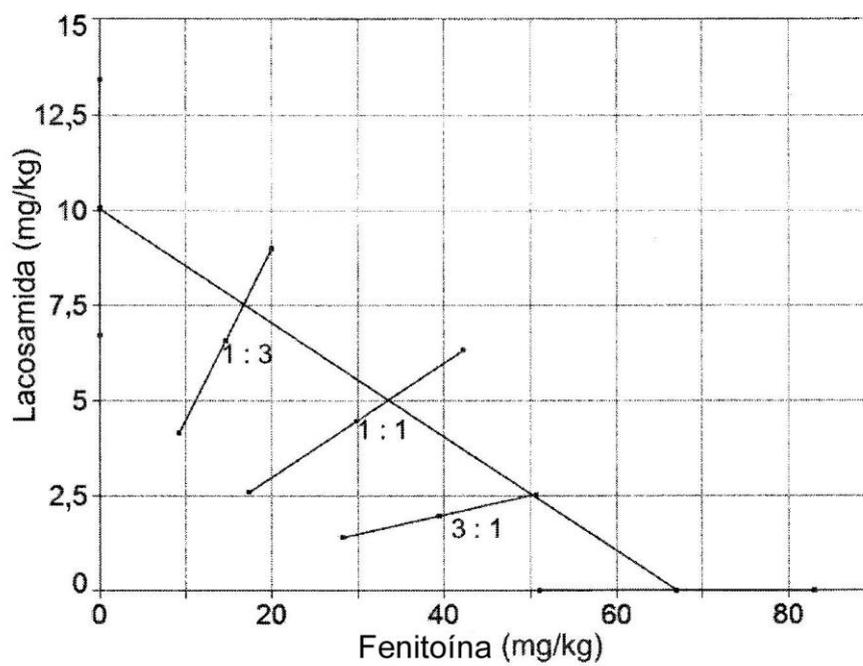


Figura 5

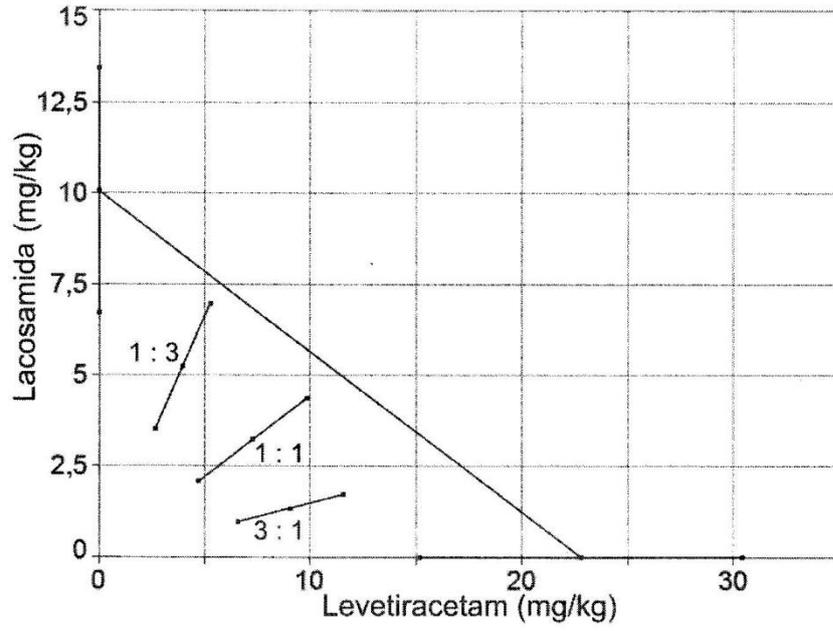


Figura 6

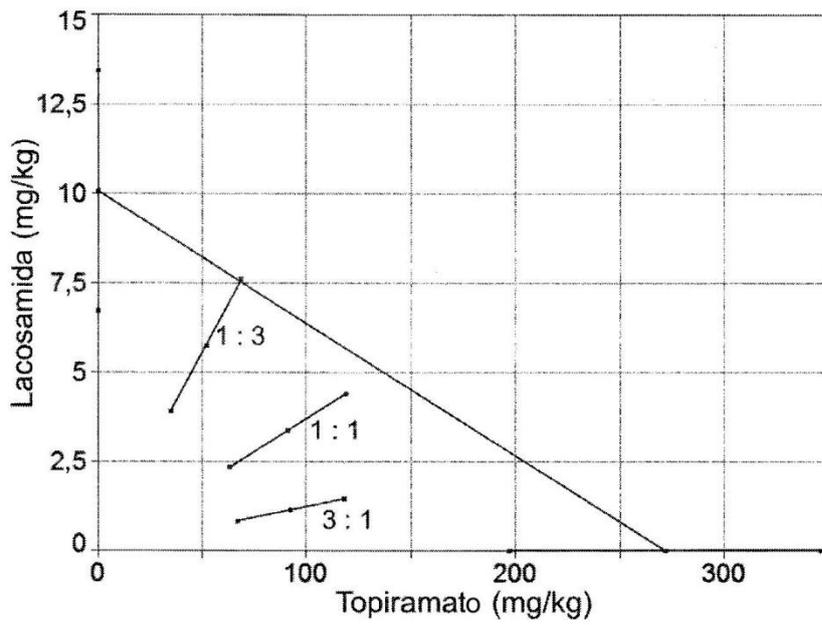


Figura 7

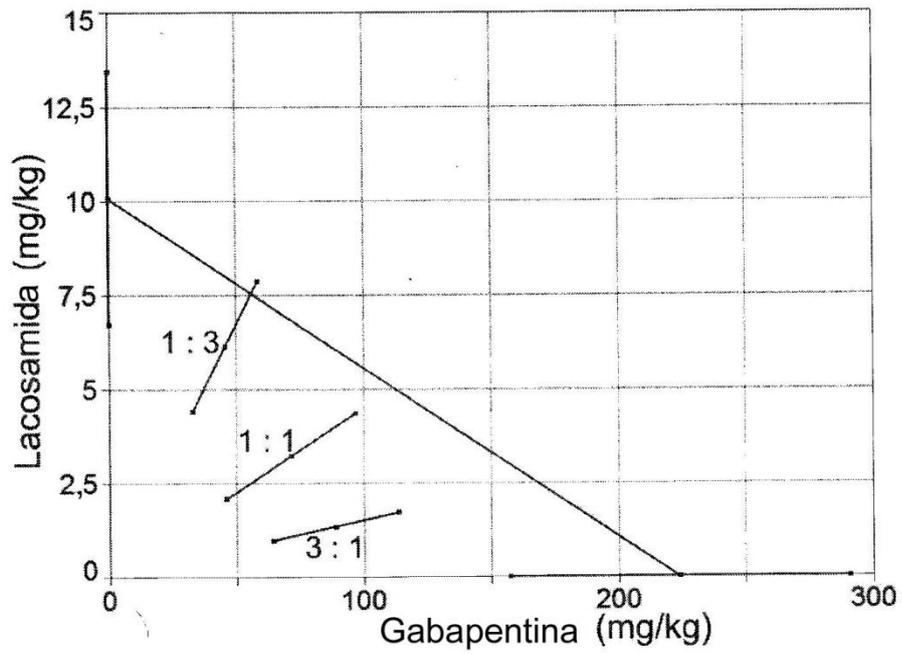


Tabla 1:

Fármaco	ED50 (mg/kg i. p.)
LCM	10,1 (4,5 - 19,8)
LTG	85,0 ( 48,0 - 145,2)
VPA	132,0 (78,7 - 205,6)
CBZ	48,1 (27,4 - 81,5) (27,4-
PHT	67,0 (39,6 - 111,6) (39,6 -
LEV	22,8 (9,97 - 48,74) (9,97-
TPM	271,7 (143,0 - 493,0)
GBP	224,0 (108,0 - 428,0)

Tabla 2:

Asoc. fármacos	F	ED50add $\pm$ SEM	ED50mix $\pm$ SEM	( $\alpha$ )
LTG + LCM	1 : 3	28,8 $\pm$ 7,9	21,9 $\pm$ 7,0	0,76
	1 : 1	47,5 $\pm$ 12,4	32,3 $\pm$ 8,9	0,68
	3 : 1	66,2 $\pm$ 17,0	24,7 $\pm$ 8,6	0,37
VPA + LCM	1 : 3	40,5 $\pm$ 9,7	35,4 $\pm$ 13,1	0,87
	1 : 1	71,0 $\pm$ 16,1	53,7 $\pm$ 19,3	0,76
	3 : 1	101,5 $\pm$ 22,4	79,6 $\pm$ 22,5	0,78
CBZ + LCM	1 : 3	19,6 $\pm$ 5,6	13,3 $\pm$ 3,7	0,68
	1 : 1	29,1 $\pm$ 7,8	16,2 $\pm$ 6,5	0,56
	3 : 1	38,6 $\pm$ 10,0	19,3 $\pm$ 7,8	0,50
PHT + LCM	1 : 3	24,3 $\pm$ 6,5	21,2 $\pm$ 7,9	0,87
	1 : 1	38,5 $\pm$ 9,7	34,2 $\pm$ 14,3	0,89
	3 : 1	52,8 $\pm$ 12,8	41,4 $\pm$ 11,7	0,78
LEV + LCM	1 : 3	13,2 $\pm$ 4,4	9,2 $\pm$ 3,0	0,69
	1 : 1	16,4 $\pm$ 5,5	10,5 $\pm$ 3,7	0,64
	3 : 1	19,6 $\pm$ 6,6	10,4 $\pm$ 2,9	0,53
TPM + LCM	1 : 3	75,5 $\pm$ 21,2	57,7 $\pm$ 18,7	0,76
	1 : 1	140,9 $\pm$ 38,9	94,4 $\pm$ 28,9	0,67
	3 : 1	206,3 $\pm$ 56,7	93,7 $\pm$ 25,8	0,45
GBP + LCM	1 : 3	63,6 $\pm$ 19,2	51,8 $\pm$ 14,5	0,82
	1 : 1	117,1 $\pm$ 35,0	74,8 $\pm$ 26,5	0,64
	3 : 1	170,6 $\pm$ 50,9	90,4 $\pm$ 25,0	0,53

Tabla 3:

ES 2 450 070 T3

Tratamiento (mg/kg i. p.)	Ratones dañados (%)
LCM (5,0)	0
LCM (10)	20
LTG (42,5)	40
LTG (85)	95
LCM (5,0) + LTG (42,5)	50
CBZ (24,0)	20
CBZ (48)	50
LCM (5,0) + CBZ (24,0)	20
VPA (66,0)	0
VPA (132)	25
LCM (5,0) + VPA (66,0)	10
PHT (33,0)	30
PHT (67)	50
LCM (5,0) + PHT (33,0)	20
LEV (11,4)	0
LEV (23)	0
LCM (5,0) + LEV (11,4)	0
TPM (133,9)	0
TPM (272)	35
LCM (5,0) + TPM (133,9)	0
GBP (112,0)	10
GBP (224)	35
LCM (5,0) + GBP (112,0)	20

Tabla 4:

	1:3	1:1	3:1
<b>LTG + LCM</b>	sinergia. tendencia	sinergia	sinergia
<b>VPA + LCM</b>	aditividad	sinergia	sinergia
<b>CBZ + LCM</b>	sinergia	tendencia sinergia	tendencia sinergia
<b>PHT + LCM</b>	aditividad	aditividad	sinergia tendencia
<b>LEV + LCM</b>	sinergia	sinergia	sinergia
<b>TPM + LCM</b>	sinergia tendencia	sinergia	sinergia
<b>GBP + LCM</b>	aditividad	sinergia	sinergia

Tabla 5:

Especies,		Tiempo	ED50		
Vía	Ensayo	Ensayo (h)	(mg/kg)	I. C. 95%	I.P. <sup>a</sup>
Ratones, i. p.	Rotorod	0,25	26,8 <sup>b</sup>	25,5-28,0	-
	Frings AGS	0,5	0,63	0,37-0,99	43 <sup>c</sup>
	MES	0,5	4,46	3,72-5,46	6,0
	sc Met	0,25	>25		<1
	sc Bic	1	>50		<0,5
	scPic	1	>30		<0,9
Ratas, p. o	MMI <sup>d</sup>	e	>500 <sup>b</sup>		
	MES	0,5	3,90	2,58-6,20	>128
	scMet	0,5	>250		

<sup>a</sup> Índice Protector = TC50/ED50

<sup>b</sup> Dosis tóxica mediana (TD50)

<sup>c</sup> I. P. calculado con TD50 obtenido en ratones CF#1 y ED50 en ratones Frings

<sup>d</sup> Deficiencia motora mínima

<sup>e</sup> Ensayado a ¼ a 24 h

**Tabla 6: Perfil de Actividad Anticonvulsionante y Toxicidad Mínima de Anticonvulsionantes Prototipo en Ratones y Ratas**

Sustancia	Ratón, I.P.					Rata, p. o.				
	TD50 o ED50 (mg/kg) y I. P. <sup>a</sup>	MES	sc Mel	TD50 o ED50 (mg/kg) y I. P. <sup>a</sup>	sc Bic	sc Pic	AGS	TD50	MES	sc Mel
Ácido valproico	483 (412-571)	287 (237-359)	209 (176-249)	437 (369-563)	311 (203-438)	155 (110-216)	859 (719-1,148)	395 (332-441)	620 (469-985)	
felbamato	816 (590-1,024)	I.P. 1,7 50,1 (35,6-61,7)	I.P. 2,3 148 (121-171)	I.P. 1,1 >300	I.P. 1,6 156 (122-202)	I.P. 3,1 10,0 (8,19-12,0)	>3000	I.P. 2,2 47,8 (41,0-57,3)	I.P. 1,4 283 (132-549)	
fenitoína	42,8 (36,4-47,5)	I.P. 16 6,48 (5,65-7,24)	I.P. 5,5 >50	>60	I.P. 5,2 >60	I.P. 82 3,88 (2,67-5,50)	>500	I.P. >63 23,2 (21,4-25,4)	I.P. >13 >250	
lamotrigina	48,0 (38,7-57,7)	I.P. 6,6 7,2 (6,1-8,45)	>60	>50	>50	I.P. 11 2,39 (1,62-3,38)	325 (259-419)	I.P. >22 3,21 (2,6-3,69)	>250	
carbamazepina	47,8 (39,2-59,2)	I.P. 6,7 9,85 (8,77-10,7)	>50	>60	28,9 (23,9-41,6)	I.P. 20 11,2 (7,73-16,2)	361 (319-402)	I.P. 101 3,57 (2,41-4,72)	>250	
gabapentina	>500	I.P. 4,9 78,2 (46,6-127)	47,5 (17,9-86,2)	>500	>500	I.P. 4,3 91,1 (61,8-129)	52,4 (35,2-76,2)	I.P. 101 9,13 (4,83-14,4)	>100	
		I.P. >6,4	I.P. >11			I.P. >5,5		I.P. 5,7		

(continuación)

Sustancia	Ratón, I.P. <sup>a</sup>				Rata, p. o.					
	TD50	MES	sc Mel	sc Bic	TD50 o ED50 (mg/kg) y I. P. <sup>a</sup>	sc Pic	AGS	TD50	MES	sc Mel
etosuximida	323 (279-379)	>350	128 (101-163)	365 (284-483)	211 (170-266)	328 (263-407)	>500	>250	204,2 (160-264)	
clonazepam	0,27 (0,14-0,43)	23,8 (16,4-31,7)	0,017 (0,012-0,025)	0,008 (0,005-0,012)	I.P. 1,53 0,05	I.P. 1,0 0,10	1,99	2,41	0,77	I.P. >2,5 (0,26-1,52)
		I.P. 0,01	I.P. 16	I.P. 34	I.P. 5,4	I.P. 2,7	(1,71-2,32)	(1,95-2,81)	I.P. 0,8	I.P. 2,6

( ) intervalo de coincidencia de 95%

<sup>a</sup> Índice protector = TD50/ED50