

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 613 931**

51 Int. Cl.:

A61K 38/04 (2006.01)

A61P 25/08 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2007 PCT/EP2007/005306**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07144196**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2007 E 07764678 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.11.2016 EP 2035029**

54 Título: **Compuestos peptídicos para tratar el estado epiléptico refractario**

30 Prioridad:

15.06.2006 US 813967 P
30.06.2006 EP 06013655

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.05.2017

73 Titular/es:

UCB PHARMA GMBH (100.0%)
ALFRED-NOBEL-STRASSE 10
40789 MONHEIM, DE

72 Inventor/es:

STÖHR, THOMAS

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 613 931 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

Compuestos peptídicos para tratar el estado epiléptico refractario

La presente invención reivindica la prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. 60/813.967 del 15 de Junio 2006. La presente solicitud reivindica también la prioridad de EP 06013 655.3 del 30 de Junio 2006.

- 5 La presente invención se dirige a una clase de compuestos peptídicos para utilizar en el tratamiento del *estado epiléptico* refractario (SE, de sus siglas en inglés) o una afección relacionada.

En particular, la presente invención se dirige a una combinación de una clase de compuestos peptídicos y un fármaco utilizado en el tratamiento del SE, tal como benzodiazepinas, anticonvulsivantes, o barbitúricos, en particular una benzodiazepina para utilizar en el tratamiento del *estado epiléptico* refractario o/y una afección relacionada al *estado epiléptico* refractario, tal como epileptogénesis o epileptogénesis causada por el *estado epiléptico* refractario.

- 10

La Patente de EE.UU. Nº 5.387.729 describe compuestos peptídicos que muestran actividad en el sistema nervioso central (SNC) y son útiles en el tratamiento de la epilepsia, ansiedad nerviosa, psicosis e insomnio. EP 1 441 138 describe compuestos peptídicos útiles para el tratamiento del *estado epiléptico*. Sthoer et al., *Epilepsia* 46, Suppl. 6 (2005):373-374 describe Lacosamida (SPM927) perteneciente a una clase de agentes anticonvulsivantes, y describe experimentos en modelos de roedor de epilepsia parcial y generalizada diseñados para describir su perfil anticonvulsivante. Sin embargo, ninguno de estos documentos describe estos compuestos para utilizar en el tratamiento del *estado epiléptico* refractario o/y una afección relacionada, tal como la *epileptogénesis* o *epileptogénesis* causada por el *estado epiléptico* refractario.

- 15

Las convulsiones son la consecuencia de una disfunción cerebral paroxística relacionada con una actividad neuronal excesiva que conduce a una alteración del comportamiento o la consciencia. La epilepsia representa la aparición de dos o más convulsiones no provocadas y representa una enfermedad cerebral crónica. Aproximadamente el 0,5% de la población padece epilepsia, y hasta el 10% de la población sufrirá al menos de una convulsión a lo largo de su vida.

- 20

Existen dos tipos principales de convulsiones: convulsiones parciales o focales, que se originan en una localización en el cerebro, pero que pueden propagarse en el transcurso del suceso; y convulsiones generalizadas, que pueden afectar a ambos hemisferios simultáneamente. Las convulsiones parciales se manifiestan de múltiples maneras (confusión, movimientos corporales automáticos, alucinaciones, etc) dependiendo del área del cerebro que se afecte, y si se propagan en el cerebro pueden acabar en un suceso tónico-clónico generalizado (una convulsión).

- 25

Una convulsión parcial compleja es un tipo de convulsión parcial que se origina en el lóbulo temporal y se caracteriza por alteración de la consciencia, a menudo precedida por un aura alucinatoria. Si una convulsión parcial se propaga en el cerebro puede finalizar como una convulsión generalizada, por ejemplo una convulsión tónico-clónica. Hay varios tipos de convulsiones de convulsiones generalizadas: convulsivas (tónico-clónicas, tónicas, clónicas, mioclónicas) y no convulsivas (ausencias, atónicas). Normalmente todos los tipos de convulsiones duran unos pocos minutos, generalmente menos de cinco minutos. Las convulsiones convulsivas, particularmente los sucesos tónico-clónicos, normalmente resultan en alteración de la consciencia.

- 30

El *estado epiléptico* se define actualmente como una convulsión que dura unos 30 minutos o más, o una serie de convulsiones consecutivas que aparecen durante 30 minutos o más durante el cual el sujeto no recupera completamente la consciencia. Numerosos médicos y artículos de investigación recientes importantes, sin embargo, consideran que un paciente está en un estado epiléptico si las convulsiones duran más de 5 minutos.

- 40

Para los propósitos de la presente solicitud, SE se entenderá como cualquier suceso epiléptico en el que una convulsión parcial o generalizada que dure más de 5 minutos, o en el que aparecen una serie de convulsiones generalizadas o parciales durante un periodo de más de 5 minutos sin recuperación plena de la consciencia entre las convulsiones.

- 45

Existen dos tipos principales de *estados epilépticos*: generalizado (convulsivo y no-convulsivo) y focal. El estado convulsivo generalizado es el tipo más grave y se asocia con una mayor morbilidad y mortalidad. El *estado epiléptico* puede aparecer en pacientes con diagnóstico de epilepsia previo. Sin embargo, el inicio del estado es más frecuente en sujetos sin epilepsia previa y a menudo relacionado con una enfermedad cerebral grave y aguda (por ejemplo, una encefalitis o una embolia). Además de esto, una variedad de afecciones que incluyen hipoglucemia, hipertermia, sobredosis de fármacos o alcohol o abstinencia a fármacos, pueden ser una causa de SE. Por tanto, la actividad anticonvulsivante de un compuesto o combinación, por ejemplo en modelos o para pacientes con convulsiones parciales complejas, no es necesariamente predictivo para la actividad contra SE. El SE no sólo es una enfermedad que amenaza contra la vida, sino que también causa pérdida de células neuronales y epileptogénesis.

- 50

El *estado epiléptico* o afecciones relacionadas representan una emergencia y el tratamiento farmacológico debería llevarse a cabo preferiblemente utilizando medicación intravenosa. Los fármacos que se utilizan actualmente para el tratamiento inicial incluyen benzodiazepinas intravenosas (por ejemplo diazepam o lorazepam), anticonvulsivantes (por ejemplo fenitoína, fosfenitoína o ácido valproico) y barbitúricos (por ejemplo fenobarbital). El ácido valproico

- 55

intravenoso también se ha utilizado. Se pueden utilizar también las vías de administración rectal o intramuscular. A pesar de estos tratamientos de primera línea, más del 40% de los sujetos no responderán. Bajo estas circunstancias, es necesario el coma farmacológico para tratar el estado, inducido por ejemplo por pentobarbital, tiopental, propofol, alta dosis de midazolam u otras benzodiazepinas.

- 5 Estudios recientes basados en la población indican que el *estado epiléptico* conlleva aún una mortalidad severa del 27% en adultos, y existe un consenso general de que los fármacos estándar que se utilizan son insatisfactorios. Aunque éstos funcionan relativamente bien si se proporcionan muy temprano en el transcurso del estado epiléptico, pierden su eficacia rápidamente si las convulsiones continúan durante más de media hora. Los barbitúricos y otros fármacos GABAérgicos nunca se vuelven totalmente inactivos, pero pueden requerir de tales dosis elevadas que los efectos tóxicos impiden que sea un tratamiento completamente eficaz. En modelos animales por ejemplo, la potencia de las benzodiazepinas puede disminuir 20 veces en 30 minutos de *estado epiléptico* auto-sostenido. Otros anticonvulsivantes, tales como fenitoína, también pierden potencia, pero más lentamente.

- 10 Por tanto, la iniciación temprana de anticonvulsivantes es crucial en el tratamiento actual del *estado epiléptico* y para prevenir sus consecuencias a largo plazo, por ejemplo pérdida de células neuronales y epileptogénesis (para revisión, véase Chen JW, Wasterlain CG, Lancet Neurol 2006, 5:426-56).

El tratamiento óptimo del SE refractario y la prevención de sus consecuencias como se define en la presente memoria no se han establecido.

- 20 La prevalencia de la epilepsia tras el estado epiléptico es tres veces mayor que tras una única convulsión 'normal' indicando que el estado epiléptico es altamente epileptogénico (para revisión véase Chen y Wasterlain Lancet Neurology 2006). Hasta ahora ningún fármaco ha demostrado inhibición de la epileptogénesis inducida por un estado epiléptico en seres humanos.

- 25 Se utiliza con mucha frecuencia, por ejemplo, la administración de midazolam (véase Claassen et al., Neurology 57 (2001), 1036-1042), propofol, o fenobarbital (Stecker et al., Epilepsia 39 (1998), 18-26). Un meta-análisis en base a la revisión de la bibliografía por Claassen et al. (Epilepsia 43 (2002), 146-153) de la respuesta de los pacientes en SE refractario para el tratamiento con midazolam, propofol o pentobarbital, reveló un fracaso del bajo tratamiento pero una alta incidencia de hipotensión para fenobarbital, un gran número de convulsiones para midazolam y números altos similares de convulsiones de retirada para todas las terapias. Por tanto, existe una necesidad no satisfecha de otras opciones de terapia para el SE refractario.

- 30 Aunque las convulsiones son los síntomas comunes tanto para la epilepsia como para el *estado epiléptico*, el *estado epiléptico* frecuentemente aparece en sujetos que no padecen de epilepsia. Una variedad de otras enfermedades tales como embolia, trauma cerebral o encefalitis, o una variedad de afecciones como hipoglucemia, hipertermia, sobredosis de fármacos o alcohol o abstinencia a fármacos, pueden ser la causa de del *estado epiléptico*. Por tanto, la actividad anticonvulsivante en modelos o para pacientes con convulsiones parciales complejas no es necesariamente predictivo para una actividad contra el *estado epiléptico*.

- 35 Actualmente los fármacos anti-epilépticos se crean para trabajar a través de diversos mecanismos de acción, que incluyen por ejemplo la alteración de la propagación del impulso neuronal a través de la interacción con los canales de sodio, calcio o potasio, regulados por voltaje, o afectando a la transmisión neuronal bien potenciando sistemas GABA inhibitorios (ácido gamma-aminobutírico) o mediante inhibición de sistemas glutamato excitatorios.

- 40 La (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida (lacosamida, llamada anteriormente SPM 927 o harkoseride) es un aminoácido funcionalizado que se sintetizó inicialmente como un anticonvulsivante. La lacosamida parece ser más potente y eficaz comparada con otros fármacos anticonvulsivantes eficaces clínicamente (fenitoína, carbamazepina) cuando se evaluó en varios modelos animales anticonvulsivantes.

- 45 La presente composición puede ser ventajosa, especialmente cuando la naturaleza refractaria del SE no se puede superar mediante el incremento de la dosis de un fármaco anti-epiléptico estándar debido al riesgo inaceptable de los efectos adversos secundarios.

El uso de los compuestos de Fórmula (II) para el tratamiento del *estado epiléptico* refractario no se ha presentado. Por tanto, la presente invención concierne a los compuestos de Fórmula (II) para usar en la prevención, alivio o/y tratamiento de la afección epiléptica refractaria, particularmente el *estado epiléptico* refractario, o/y una afección relacionada con el *estado epiléptico* refractario.

- 50 La presente invención se define mediante las reivindicaciones.

Se describe además un método para tratar el *estado epiléptico* refractario o/y una afección relacionada en un sujeto, que comprende administrar al sujeto al menos un compuesto de Fórmula (II).

- 55 Las consecuencias a largo plazo del estado epiléptico incluyendo el *estado epiléptico* refractario son, daño neuronal, por ejemplo pérdida de células en el hipocampo y, epileptogénesis, por ejemplo la aparición de convulsiones espontáneas de varios meses a años después del primer suceso del *estado epiléptico*.

“Afección relacionada al *estado epiléptico*” o “afección relacionada al *estado epiléptico* refractario” como se emplea en la presente memoria incluye una afección causada por el *estado epiléptico*, por ejemplo epileptogénesis o pérdida de células neuronales. “Epileptogénesis” como se emplea en la presente memoria incluye el desarrollo de epilepsia, tal como epilepsia crónica, o una afección epiléptica como se describe en la presente memoria.

- 5 Sorprendentemente, se encontró que lacosamida (50 mg/Kg) administrada 40 minutos después del comienzo del *estado epiléptico* autosostenido (SSSE) en ratas estimuladas con un parche perforado, efectuó un 40% de reducción en la frecuencia de la convulsión y en la duración acumulativa de la convulsión. El porcentaje de ratas que desarrollan epilepsia crónica después de 6 meses se redujo de 100% a 30%. Similarmente, el número de convulsiones por semana después de 6 meses se redujo en un 60%. 6 meses después de la inducción del SSSE el
- 10 100% de los animales tratados desarrollaron convulsiones recurrentes espontáneas con una media de 110 convulsiones por semana. Después del tratamiento con lacosamida (30-50 mg/Kg) sólo el 30 % de las ratas desarrollaron convulsiones recurrentes espontáneas y la frecuencia de las convulsiones se redujo en un 60%. Los datos de la bibliografía indican que el *estado epiléptico* auto sostenido en este modelo es sensible al tratamiento con benzodiazepinas o hidantoínas (fenitoína y fosfenitoína) en los primeros 10 minutos del *estado epiléptico* pero
- 15 después se vuelve refractario a estos agentes (Mazarati et al. 1999, Neurosci. Lett. 265:187-190).

En el modelo de SE de rata litio/pilocarpina, el tratamiento de lacosamida (50 mg/Kg) 10 minutos después del comienzo del *estado epiléptico* aún resultó en una reducción de los síntomas de las convulsiones motoras mientras que los fármacos estándar anti-estado eran completamente ineficaces. Aunque los fármacos estándar anti-estado, por ejemplo las benzodiazepinas, eran ineficaces, una combinación de 50 mg/kg de lacosamida administrada 10

20 minutos después del comienzo del *estado epiléptico* y 20 mg/Kg de diazepam administrado 15 minutos después del comienzo del *estado epiléptico* era sorprendentemente superior a lacosamida en solitario, ya que se consiguió el control pleno de las convulsiones en todas las ratas mediante este tratamiento de combinación.

A partir de estos descubrimientos experimentales, se concluyó que los compuestos de la presente invención, en particular lacosamida, o una combinación de los compuestos de la presente invención, en particular de lacosamida,

25 con otro fármaco empleado en el tratamiento del SE, tal como benzodiazepinas, anti-convulsivantes o barbitúricos, en particular una benzodiazepina tal como diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam, clorazepato o/y clobazam son adecuados para el tratamiento del *estado epiléptico* prolongado que se ha vuelto refractario o que es o se vuelve refractario en el transcurso de su duración.

Los compuestos de la presente invención de Fórmula (II), en particular lacosamida, son bien tolerados, lo que es una

30 ventaja sobre otros compuestos terapéuticos empleados comúnmente para el tratamiento de afecciones epilépticas refractarias tal como el *estado epiléptico* refractario.

Sin estar limitado por la teoría, el modo de acción de los compuestos de Fórmula (II) difiere del de los fármacos antiepilépticos comunes. Los canales iónicos no se afectan por los compuestos de la presente invención de una

35 manera comparable a la de otros fármacos antiepilépticos conocidos, si bien se potencian las corrientes inducidas por GABA, no se observó la interacción directa con ningún subtipo del receptor GABA conocido. Se atenúan las corrientes inducidas por glutamato pero los compuestos no interaccionan directamente con ningún subtipo del receptor glutamato conocido.

Como se emplea en la presente memoria, “afección epiléptica” se refiere a un estado de enfermedad que incluye el *estado epiléptico*, una convulsión epiléptica, una convulsión repetitiva o/y una convulsión en racimo.

40 Como se emplea en la presente memoria, “afección epiléptica refractaria” se refiere a un estado de enfermedad que incluye el *estado epiléptico*, una convulsión epiléptica, una convulsión repetitiva o/y una convulsión en racimo que es al menos parcialmente resistente o sustancialmente resistente contra uno o más fármacos empleados en el tratamiento del *estado epiléptico* o/y epilepsia. En particular, estos fármacos son diferentes de los compuestos de Fórmula (II) como se define en la presente memoria. Más en particular, se refiere a un estado de enfermedad que es

45 al menos parcialmente refractaria o sustancialmente refractaria contra al menos un fármaco seleccionado de benzodiazepinas, barbitúricos, y anti-convulsivantes diferentes de los compuestos de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, particularmente seleccionados de diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, oxcarbamazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, ácido valproico, pentobarbital, tiopental, propofol y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente.

50 Un *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada en un paciente particular se puede presentar a priori, o se puede causar por la duración del *estado epiléptico*.

En determinadas realizaciones de la presente invención, una afección epiléptica refractaria comprende el *estado epiléptico*, una convulsión epiléptica o/y convulsiones en racimo, que se ha vuelto al menos parcialmente refractaria debido a su duración durante al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos, al

55 menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, o al menos aproximadamente 60 minutos, preferiblemente al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, o al menos aproximadamente 60 minutos.

En determinadas realizaciones, el SE tratado mediante una composición de la presente invención es inicialmente

sensible al tratamiento con uno o más fármacos empleados en el tratamiento del estado epiléptico o/y epilepsia como se describe en la presente memoria, pero se vuelve al menos parcialmente refractario cuando dura al menos aproximadamente 10 minutos, por ejemplo al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos o al menos aproximadamente 60 minutos.

Los compuestos de la presente invención, en particular lacosamida, se pueden usar en una primera línea de tratamiento de una afección refractaria considerada por ser refractaria debido a la duración del estado de la enfermedad como se define anteriormente. Más particularmente, la composición farmacéutica de la presente invención es adecuada para un tratamiento de primera línea del *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada.

Los compuestos de la presente invención se pueden emplear también en una segunda línea de tratamiento de una afección refractaria, en donde la resistencia terapéutica ya se ha vuelto evidente en un tratamiento anterior, en particular en un tratamiento con benzodiazepinas, barbitúricos, y anticonvulsivantes diferentes de los compuestos de la presente invención, en particular fenitoína, fosfenitoína, y valproato. Más particularmente, la composición de la presente invención es adecuada para una segunda línea de tratamiento del *estado epiléptico* o una afección relacionada.

Las convulsiones en el *estado epiléptico* refractario pueden ser convulsiones focales o/y pueden ser convulsiones generalizadas. Las convulsiones generalizadas pueden ser convulsiones generalizadas convulsivas, tales como convulsiones tónico-clónicas, tónicas, o mioclónicas, o pueden ser convulsiones no-convulsivantes, tales como ausencias o convulsiones atónicas. Normalmente, el *estado epiléptico* refractario implica al menos la pérdida parcial de la consciencia.

Por tanto, en una realización, el *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada comprende convulsiones focales o/y convulsiones generalizadas. En otra realización, el *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada comprende convulsiones convulsivas, tales como convulsiones tónico-clónicas, tónicas, o mioclónicas, o/y convulsiones no-convulsivas, tales como ausencias o convulsiones atónicas.

En otra realización, el *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada comprende convulsiones repetitivas agudas o/y convulsiones en racimo.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, preferiblemente lacosamida, para usar en la prevención, alivio o/y tratamiento de una afección epiléptica refractaria tal como el *estado epiléptico* refractario o una afección relacionada.

Como se discute anteriormente, se encontró sorprendentemente que una combinación de lacosamida y diazepam administrada 15 minutos después del comienzo del *estado epiléptico* era superior a lacosamida en solitario en un modelo animal del *estado epiléptico*, ya que se consiguió el control pleno de las convulsiones en todas las ratas mediante este tratamiento de combinación. Se encontró que diazepam administrado en solitario en este momento, era ineficaz. Por tanto, los compuestos de Fórmula (II) se pueden administrar también junto con otro agente activo, por ejemplo un fármaco antiepiléptico, particularmente un fármaco benzodiazepínico.

Otro aspecto de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende

- (a) al menos un compuesto de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, preferiblemente lacosamida, y
- (b) al menos otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina, preferiblemente diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam, clorazepato o/y clobazam.

En una realización particular, el otro agente activo es un agente anti-epiléptico, por ejemplo que comprende al menos una benzodiazepina, barbitúrico, y/o otro anticonvulsivante además del compuesto de Fórmula (II).

En una realización una composición farmacéutica comprende una de las combinaciones específicas de lacosamida y diazepam, lacosamida y lorazepam, o lacosamida y midazolam. En esta realización, el compuesto de (a) es lacosamida y el compuesto de (b) es diazepam, lorazepam o midazolam.

Como se emplea en la presente memoria, "benzodiazepina" incluye a cualquier benzodiazepina empleada para el tratamiento del *estado epiléptico*, incluyendo diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam, clorazepato y clobazam. Benzodiazepinas preferidas son diazepam, lorazepam, o/y midazolam. Otros fármacos antiepilépticos incluyen también anticonvulsivantes o/y barbitúricos.

La composición farmacéutica que comprende la combinación de los agentes (a) y (b) como se define anteriormente es beneficiosa para la prevención, alivio o/y tratamiento de cualquier afección epiléptica, particularmente una afección refractaria como se define anteriormente.

Las afecciones epilépticas refractarias tratables por la composición de la presente realización incluyen no sólo al SE refractario como se define anteriormente, sino también a convulsiones epilépticas, convulsiones repetitivas y convulsiones en racimo que son al menos parcialmente resistentes o sustancialmente resistentes al tratamiento con fármacos anti-epilépticos tales como benzodiazepinas, barbitúricos y/o otros anticonvulsivantes diferentes de los compuestos de Fórmula (II), que incluyen convulsiones que no necesariamente implican pérdida de consciencia.

Otro aspecto de la presente invención es al menos un compuesto de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, en particular lacosamida, para usar en la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis. En este caso, "epileptogénesis" incluye todas las realizaciones de epileptogénesis como se describe en la presente memoria.

Otro aspecto que se describe en la presente memoria es un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis que comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo al menos un compuesto de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, en particular lacosamida. En este método, "epileptogénesis" incluye todos los aspectos de epileptogénesis como se describen en la presente memoria. En un aspecto, la epileptogénesis se relaciona al *estado epiléptico*, tal como al *estado epiléptico* refractario.

En un aspecto, el método para la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis de la presente invención comprende administrar otro agente activo, particularmente una benzodiazepina tal como diazepam, lorazepam, o/y midazolam.

En otro aspecto, en el método para la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis que se describe en la presente memoria, al menos el compuesto de Fórmula (II) como se define en la presente memoria, en particular lacosamida, se administra después del comienzo del *estado epiléptico*. En el método para la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis que se describe en la presente memoria al menos el compuesto de Fórmula (II) se puede administrar al menos aproximadamente 10 minutos o al menos 30 minutos después del comienzo del *estado epiléptico*. El compuesto de Fórmula (II), en particular lacosamida, se puede administrar a una dosis de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg. El compuesto de Fórmula (II), en particular lacosamida, se puede administrar intravenosamente.

El compuesto de Fórmula (II) y el otro agente activo, por ejemplo la benzodiazepina, se pueden formular en una preparación farmacéutica (forma de dosificación unitaria) para administración en el mismo momento o se puede formular en dos o más preparaciones distintas (formas de dosificación separadas) para la administración simultánea o/y secuencial. Las dos preparaciones distintas en las formas de dosificación separadas se pueden administrar por la misma ruta o por rutas diferentes.

Las formas de dosificación separadas pueden opcionalmente presentarse dentro del mismo envase, por ejemplo en un único recipiente o en una pluralidad de recipientes dentro de un envase exterior único, o presentarse conjuntamente en envases separados ("presentación común"). Como un ejemplo de presentación dentro del mismo envase o presentación común, se contempla un kit que comprende, en recipientes separados, el compuesto de Fórmula (II) y la benzodiazepina. En otro ejemplo, el compuesto de Fórmula (II) y el otro agente activo, por ejemplo la benzodiazepina, se envasan separadamente y están disponibles para su venta independientemente una de otra, pero se comercializan conjuntamente o se promocionan conjuntamente para uso según la invención. Las formas de dosificación separadas se pueden presentar también a un sujeto separadamente e independientemente, para uso según la invención.

En otra realización, la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación única que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II) y al menos otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina.

Se proporciona además una composición farmacéutica que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II), al menos una benzodiazepina, y al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

En otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención comprende formas de dosificación separadas que comprenden

- (i) una primera composición que comprende al menos un compuesto de Fórmula (II), y
- (ii) una segunda composición que comprende al menos otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina.

Aún en otra realización de la presente invención, la segunda composición (ii) que comprende el al menos un agente activo adicional puede ser una composición disponible comercialmente.

La composición farmacéutica para uso de la presente invención se puede preparar para administración a mamíferos, tales como seres humanos.

La composición farmacéutica de la presente invención, en particular la composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención y al menos una benzodiazepina se puede preparar para la administración al menos aproximadamente 10 minutos, al menos aproximadamente 15 minutos, al menos aproximadamente 20 minutos, al menos aproximadamente 40 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, o al menos

aproximadamente 60 minutos, preferiblemente al menos 30 minutos, al menos aproximadamente 45 minutos, o al menos aproximadamente 60 minutos después del comienzo de un *estado epiléptico* o una afección relacionada.

La composición farmacéutica de la presente invención, en particular la composición que comprende al menos un compuesto de la presente invención y al menos una benzodiazepina, se puede preparar para la administración a pacientes que padecen de *estado epiléptico* refractario, que es al menos parcialmente o sustancialmente resistente contra fármacos empleados en el tratamiento del *estado epiléptico*, particularmente los seleccionados de diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, ácido valproico, pentobarbital, tiopental, propofol y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende (a) al menos un compuesto de Fórmula (II) y (b) al menos otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina que se puede preparar para la prevención, alivio o/y tratamiento de un *estado epiléptico* (incluyendo el *estado epiléptico* refractario y no-refractario) o/y epilepsia.

Otro aspecto que se describe en la presente memoria es un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de una afección epiléptica refractaria, en donde el método comprende administrar a un sujeto que necesite del mismo, al menos un compuesto de Fórmula (II), en particular lacosamida, opcionalmente junto con otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina.

En una realización, el método comprende además administrar un segundo agente activo, en particular un agente anti-epiléptico seleccionado de benzodiazepinas, barbitúricos y agentes anticonvulsivantes además de un compuesto de Fórmula (II).

Otro aspecto que se describe en la presente memoria es un método para la prevención, alivio o/y tratamiento de una afección epiléptica, en donde el método comprende co-administrar a un sujeto que necesite del mismo, al menos un compuesto de Fórmula (II), en particular lacosamida, y una benzodiazepina, en particular diazepam, lorazepam, o/y midazolam, en cantidades eficaces terapéuticamente. Un aspecto comprende la co-administración de una de las combinaciones específicas de lacosamida y diazepam, lacosamida y lorazepam, o lacosamida y midazolam.

Según cualquiera de las realizaciones anteriores, un compuesto ilustrativo de Fórmula (II) es lacosamida, (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida.

En el método de la presente invención, al menos un compuesto de la presente invención, en solitario o en combinación con al menos otro compuesto, por ejemplo una benzodiazepina, se administra preferiblemente a un sujeto que necesite del mismo después del comienzo de la afección, por ejemplo aproximadamente 10 minutos, aproximadamente 15 minutos, aproximadamente 20 minutos, aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 40 minutos, aproximadamente 45 minutos, aproximadamente 60 minutos o más, después del comienzo de la afección.

El término "co-administración" se refiere a una pluralidad de agentes que, cuando se administra a un sujeto conjuntamente o separadamente, son co-activos en proporcionar beneficio terapéutico al sujeto. Tal co-administración también se refiere como "combinación", "terapia de combinación", "co-terapia", "terapia complementaria" o "terapia adicional". Por ejemplo, un agente puede potenciar el efecto terapéutico de otro, o reducir un efecto secundario adverso de otro, o uno o más agentes pueden ser administrados de forma eficaz a dosis más bajas que cuando se usan solos, o pueden proporcionar un beneficio terapéutico mayor que cuando se usa solo, o puede abordar de forma complementaria diferentes aspectos, síntomas o factores etiológicos de una enfermedad o afección.

La co-administración comprende la administración de la combinación de los agentes en cantidades suficientes para conseguir o/y mantener concentraciones eficaces terapéuticamente, por ejemplo, concentraciones de plasma, en el sujeto que lo necesite. La co-administración comprende la administración simultánea o/y posterior. La administración simultánea comprende la administración de los agentes como composición única o como composiciones diferentes.

La administración secuencial comprende normalmente la administración del compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, y el segundo agente activo dentro de un intervalo de hasta aproximadamente 90 minutos, por ejemplo hasta aproximadamente 60, hasta aproximadamente 45, hasta aproximadamente 40, hasta aproximadamente 30, hasta aproximadamente 20, hasta aproximadamente 10 o hasta aproximadamente 5 minutos. El intervalo de administración puede depender de las formas de dosificación y de las vías de administración de los agentes. El compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, se puede administrar primero, o se puede administrar primero el segundo agente activo.

Cuando el método comprende además la administración de un segundo agente activo, como se describe en la presente memoria, el compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, y el segundo agente activo, por ejemplo, una benzodiazepina, se puede formular en una preparación farmacéutica (forma de dosificación única) para la administración al mismo tiempo, o alternativamente se puede formular en dos o más preparaciones distintas (formas de dosificación separadas) para la administración simultánea y/o secuencial. Las formas de dosificación separadas se pueden administrar por la misma vía o por vías diferentes.

Las formas de dosificación separadas pueden opcionalmente presentarse dentro del mismo envase, por ejemplo en

un único recipiente o en una pluralidad de recipientes dentro de un envase exterior único, o presentarse conjuntamente en envases separados ("presentación común"). Como un ejemplo de presentación dentro del mismo envase o presentación común, se contempla un kit que comprende, en recipientes separados, un compuesto de Fórmula (II) y una benzodiazepina. En otro ejemplo, un compuesto de Fórmula (II) y una benzodiazepina se envasan separadamente y están disponibles para su venta independientemente una de otra, pero se comercializan conjuntamente o se promocionan conjuntamente para uso según la invención. Las formas de dosificación separadas se pueden presentar también a un sujeto separadamente e independientemente, para uso según la invención.

En otra realización de la presente invención, una combinación terapéutica comprende al menos un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, y al menos una benzodiazepina. La combinación se puede usar para el tratamiento de cualquier afección médica sensible a la misma, incluyendo sin limitación afecciones epilépticas tales como ES, por ejemplo donde tales afecciones son o se vuelven refractarias como se describe anteriormente.

En la combinación se puede usar cualquier benzodiazepina, particularmente una benzodiazepina que tiene actividad anti-epiléptica tal como una o más de diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam, clorazepato y clobazam.

El compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, y las benzodiazepinas, por ejemplo diazepam, lorazepam o midazolam, se presentan en la combinación en una cantidad total y relativa eficaz terapéuticamente. Por ejemplo, en una combinación que comprende lacosamida y diazepam, lacosamida se puede presentar en una cantidad que proporciona una dosificación de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg y diazepam en una cantidad que proporciona una dosificación de aproximadamente 10 a aproximadamente 100 mg.

Cada uno de los componentes de la combinación terapéutica se puede proporcionar en una composición farmacéutica adaptada a la vía de reparto deseada, por ejemplo como una composición inyectable donde los componentes se administran intravenosamente. Cada composición farmacéutica comprende uno o más ingredientes excipientes como se describe anteriormente con más detalle. La benzodiazepina, por ejemplo, se puede proporcionar en la forma de una composición farmacéutica comercialmente disponible.

Alternativamente, el compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, y la benzodiazepina, se pueden proporcionar en una única composición farmacéutica adaptada a una vía de administración particular.

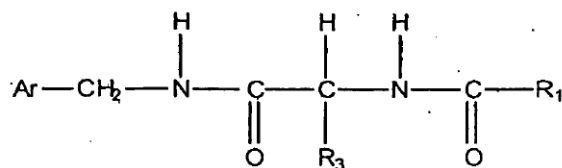
Por consiguiente, en otra realización de la presente invención, una composición farmacéutica comprende

- (a) al menos un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida;
- (b) al menos una benzodiazepina, por ejemplo diazepam, lorazepam, midazolam, clonazepam, clorazepato y/o clobazam; y
- (c) al menos un excipiente aceptable farmacéuticamente.

Como se emplea en la presente memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias activas farmacéuticas, así como los conocidos en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. Pueden presentarse opcionalmente, uno o más agentes activos, además de los especificados anteriormente.

Ya que el estado *epiléptico* es una situación de emergencia, se requiere la administración inmediata del compuesto de Fórmula (II) y opcionalmente otro agente activo, por ejemplo una benzodiazepina. La administración posterior comprende la administración del compuesto de Fórmula (II) y el otro agente activo dentro de un intervalo de hasta 5 minutos, hasta 10 minutos, hasta 20 minutos, hasta 30 minutos, hasta 40 minutos, hasta 60 minutos, o hasta 90 minutos. El intervalo de administración del compuesto de Fórmula (II) y el otro agente activo puede depender de las formas de dosificación. El compuesto de Fórmula (II) se puede administrar primero, o se puede administrar primero el otro agente activo.

El compuesto de la presente invención tiene la Fórmula general (II),



Fórmula (II)

en donde

Ar es fenilo, que está sustituido o no sustituido con al menos un grupo halo;

5 R_1 es un alquilo que contiene 1-3 átomos de carbono, preferiblemente metilo; y

R_3 es $-\text{CH}_2-\text{Q}$, en donde Q es alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono; o una sal aceptable farmacéuticamente de los mismos.

Los compuestos utilizados en la presente invención pueden contener uno o más carbonos asimétricos y pueden estar en formas racémicas y ópticamente activas. La configuración alrededor de cada carbono asimétrico puede ser bien la forma D o la L. Es bien conocido en la técnica que la configuración alrededor de los átomos del carbono quiral se pueden describir como R o S en el sistema de nomenclatura de Cahn-Prelog-Ingold. Todas las configuraciones diferentes alrededor de cada carbono asimétrico, incluyendo los diferentes enantiómeros y diastereómeros, así como las mezclas racémicas y mezclas de enantiómeros, diastereómeros, o ambos, se contemplan por la presente invención.

15 Como se emplea en la presente memoria, el término configuración se refiere particularmente a la configuración alrededor del átomo de carbono al que está unido H y R_3 , incluso aunque se puedan presentar otros centros quirales en la molécula. Por lo tanto, cuando se haga referencia a una configuración particular, tal como D o L, se entenderá que significa el estereoisómero D o L a cuyo átomo de carbono está unido H y R_3 . Sin embargo, también incluye todos los posibles enantiómeros y diastereómeros a otros centros quirales, si los hubiera, presentes en el compuesto.

Los compuestos de la presente invención se dirigen a todos los isómeros ópticos, por ejemplo, los compuestos de la presente invención son bien el estereoisómero L o el estereoisómero D (a cuyo átomo de carbono está unido H y R_3). Estos estereoisómeros se pueden encontrar en mezclas del estereoisómero L y D, por ejemplo, mezclas racémicas. Se prefiere el estereoisómero D.

25 Se prefiere que los compuestos de Fórmula (II) estén en la configuración R.

Se prefiere que los compuestos de Fórmula (II) en la configuración R sean sustancialmente enantiopuros. Como se emplea en la presente memoria, el término "sustancialmente enantiopuro" se refiere a un contenido del enantiómero R de al menos 99,5%. Esto corresponde a un exceso enantiomérico (ee) de 99%. Las cantidades respectivas de enantiómero R y S se pueden determinar mediante cromatografía quiral en columna, por ejemplo, mediante HPLC con "ChiralPak" como fase estacionaria, quiral.

En una realización el compuesto, por ejemplo lacosamida, es sustancialmente enantiopuro.

Como se emplea en la presente memoria, el término "sustancialmente enantiopuro" significa que tiene al menos 88%, preferiblemente hasta 90%, más preferiblemente al menos 95, 96, 97, 98, ó 99% de pureza enantiomérica.

35 El término "alquilo" (en solitario o en combinación con otros términos) significa una cadena saturada lineal o ramificada que contiene preferiblemente un sustituyente hidrocarbonilo de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alquilo), más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_8$ -alquilo), incluso más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_5$ -alquilo), y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_3$ -alquilo). Los grupos alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo, hexilo, y similares. Además, los grupos alquilo incluyen también grupos alquilo halogenados hasta perhalogenación, por ejemplo trifluorometilo, si no se indica de otra manera.

El término "alcoxi" (en solitario o en combinación con otros términos) se refiere al O-alquilo y significa un sustituyente alcoxi de cadena lineal o ramificada que contiene preferiblemente de 1 a aproximadamente 20 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_{20}$ -alcoxi), más preferiblemente de 1 a aproximadamente 8 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_8$ -alcoxi), incluso más preferiblemente de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono ($\text{C}_1\text{-C}_6$ -alcoxi), y más preferiblemente de 1 a

aproximadamente 3 átomos de carbono (C₁-C₃-alcoxi). Los grupos alcoxi incluyen metoxi, etoxi, propoxi, butoxi, isobutoxi, tert-butoxi, pentoxi, hexoxi y similares. Además, los grupos alcoxi incluyen grupos alcoxi halogenados hasta perhalogenación, si no se indica de otra manera.

El término "halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo, y yodo.

- 5 El prefijo "halo" indica que el sustituyente al cual se une el prefijo está sustituido con uno o más radicales halógeno seleccionados independientemente. Por ejemplo, haloalquilo significa un sustituyente alquilo en donde al menos un radical hidrógeno se reemplaza por un radical halógeno. Ejemplos de haloalquilos incluyen clorometilo, 1-bromoetilo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, 1,1,1-trifluoroetilo, y similares. Otras ilustraciones, "haloalcoxi" significa un sustituyente alcoxi en donde al menos un radical hidrógeno se reemplaza por un radical halógeno. Ejemplos de sustituyentes haloalcoxi incluyen clorometoxi, 1-bromoetoxi, fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi (también conocido como "perfluorometiloxi"), 1,1,1-trifluoroetoxi, y similares. Se deberá reconocer que si un sustituyente está sustituido por más de un radical halógeno, los radicales halógenos pueden ser idénticos o diferentes (salvo que se indique de otra manera).

Q preferiblemente es etoxi o metoxi.

- 15 En los compuesto de Fórmula (II), Ar es un fenilo sustituido o no sustituido con al menos un halógeno, preferiblemente al menos un flúor. Más preferiblemente Ar en la Fórmula (II) es un grupo fenilo no sustituido.

Los compuestos preferidos de la presente invención incluyen:

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida;

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-etoxi-propionamida;

- 20 O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencil-amida; y

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencil-amida.

Otros compuestos que se describen en la presente memoria son:

N-acetil-D-fenilglicina belcilamida;

Ácido acético D-1,2-(N,O-dimetilhidroxilamino)-2-acetamida bencilamida;

- 25 Ácido acético D-1,2-(O-metilhidroxilamino)-2-acetamido bencilamida;

D- α -acetamido-N-(2-fluorobencil)-2-furanacetamida; y

D- α -acetamido-N-(3-fluorobencil)-2-furanacetamida.

- 30 Se entenderá que las diferentes combinaciones y permutaciones de Markush de los grupos R₁ y R₃ que se describen en la presente memoria se contemplan por estar dentro del alcance de la presente invención. Por otra parte, la presente invención también abarca a los compuestos y composiciones que contienen uno o más elementos de cada una de las agrupaciones de Markush en R₁ y R₃ y las distintas combinaciones de los mismos. Por tanto, por ejemplo, la presente invención contempla que R₁ pueda ser uno o más de los sustituyentes listados anteriormente en la presente memoria en combinación con cualquier y todos los sustituyentes de R₃.

- 35 Se prefiere un compuesto de Fórmula (II) en la configuración R, preferiblemente sustancialmente enantiopuro, en donde el sustituyente R es bencilo el cual no está sustituido por con al menos un grupo halo, en donde R₃ es CH₂-Q, en donde Q es alcoxi que contiene de 1-3 átomos de carbono y en donde R₁ es metilo. R preferiblemente es un bencilo sin sustituir o bencilo sustituido con al menos un grupo halo que es un grupo fluoro.

Dependiendo de los sustituyentes, los compuestos pueden formar adición de sales. Todas estas formas se contemplan por estar dentro del alcance de esta invención incluyendo las mezclas de las formas estereoisoméricas.

- 40 La fabricación de los compuestos utilizados en la presente invención se describe en las patentes de EE.UU. Nos. 5.378.729 y 5.773.475, y en la solicitud internacional PCT/EP 2005/010603.

- 45 Los compuestos utilizados en la presente invención son útiles tal y como se representan en la Fórmula (II) o se pueden emplear en forma de sales en vista de su naturaleza básica por la presencia del grupo amino libre. Por tanto, los compuestos de Fórmula (II) pueden formar sales con una amplia variedad de ácidos, inorgánicos y orgánicos, que incluyen ácidos aceptables farmacéuticamente. Las sales con ácidos aceptables farmacéuticamente son por supuesto útiles en la preparación de formulaciones donde una solubilidad en agua potenciada es lo más ventajoso.

Estas sales aceptables farmacéuticamente tienen también 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, aril sulfónico (por ejemplo, ácidos p-toluen sulfónicos, bencenosulfónico), fosfórico, malónico y similares.

El SE tratado mediante un método que se describe en la presente memoria, es al menos parcialmente refractario o sustancialmente refractario contra al menos un fármaco anti-epiléptico, por ejemplo una benzodiazepina, barbitúrico o anticonvulsivante distinto de un compuesto de Fórmula (II). En una realización particular, al menos el fármaco anti-epiléptico para el SE refractario se selecciona del grupo que consiste en diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, ácido valproico, pentobarbital, tiopental, propofol y sales aceptables farmacéuticamente de las mismas.

Un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, se puede usar en una cantidad eficaz terapéuticamente.

El médico determinará la dosis de los agentes terapéuticos presentes que será la más adecuada y que 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 va a tratar. El generalmente deseará iniciar el tratamiento con dosis pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima del compuesto y aumentar la dosis en pequeños incrementos hasta que se alcanza el efecto óptimo en las circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, se requerirán cantidades mayores del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad menor dada parenteralmente. Los compuestos son útiles de la misma manera como agentes terapéuticos comparables, y el nivel de dosificación es del mismo orden de magnitud que el empleado generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

En una realización, los compuestos de la presente invención se administran en cantidades que varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 100 mg por kilogramo de peso corporal por día, más preferiblemente en cantidades que varían de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg por kilogramo de peso corporal por día. Este régimen de dosificación puede ser ajustado por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los pacientes que lo necesiten pueden ser tratados con dosis del compuesto de la presente invención de al menos 50 mg/día, 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 que lo necesite puede ser tratado con dosis a un máximo de 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, aún más preferiblemente un máximo de 600 mg/día, y lo más preferiblemente un máximo de 800 mg/día. En algunos casos, sin embargo, se pueden necesitar dosis más elevadas o menores.

En otra realización, las dosis diarias se incrementan hasta que se alcanza una dosis diaria predeterminada que se mantiene durante el tratamiento adicional.

Las dosis que se expresan en la presente memoria en base a un día, por ejemplo en mg/día, no se interpreta como que requiere una frecuencia de administración de una vez al día. Por ejemplo, una dosis de 300 mg/día se puede proporcionar como 100 mg tres veces al día, o como 600 mg cada dos días.

Normalmente, en una situación de emergencia, un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, se administra no en base a un día sino *pro re nata* (del latín p.r.n, por razón necesaria), normalmente después del comienzo del SE. Una dosis única de lacosamida, por ejemplo, es una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 500 mg. Tal administración puede ocurrir, por ejemplo, en cualquier momento desde inmediatamente después del comienzo hasta aproximadamente 60 minutos después del comienzo o incluso después. En varias realizaciones la administración ocurre aproximadamente 10, aproximadamente 15, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 45 o aproximadamente 60 minutos después del comienzo.

El SE refractario, especialmente cuando el SE es de tipo convulsivo generalizado, es una situación de emergencia y es generalmente importante administrar la medicación tan pronto como sea posible después del inicio. Por tanto en una realización particular un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, se administra inmediatamente después del inicio del SE o tan pronto como sea posible.

Un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida, se puede utilizar en primera línea de tratamiento del SE refractario, por ejemplo cuando episodios de SE previos han demostrado ser refractarios a otros tratamientos.

Alternativamente, un compuesto de Fórmula (II), por ejemplo lacosamida; se puede utilizar en una segunda línea de tratamiento del SE refractario, cuando ya se ha vuelto evidente la resistencia tras una primera línea de tratamiento precedente, tal como con una o más benzodiazepinas, barbitúricos o anticonvulsivantes distintos de los compuestos de Fórmula (II), en particular fenitoína, fosfenitoína o ácido valproico.

Normalmente en una segunda línea de tratamiento se administra un compuesto de Fórmula (II) al menos aproximadamente 10 minutos, por ejemplo al menos aproximadamente 15, al menos aproximadamente 20, al menos aproximadamente 30, al menos aproximadamente 45 o al menos aproximadamente 60 minutos, después del inicio del SE. Esta administración puede ocurrir independientemente del momento en el que una convulsión o convulsión en racimo se vuelve refractaria a la primera línea de tratamiento, pero en una realización se produce inmediatamente o tan pronto como sea posible después de que la resistencia se vuelva evidente a la primera línea de tratamiento.

En aún otra realización, se pueden administrar diariamente varias dosis divididas. Por ejemplo, se pueden administrar tres dosis por día, preferiblemente dos dosis por día. Se prefiere administrar una dosis única por día.

En aún otra realización preferida, se puede administrar una cantidad de los compuestos de la presente invención lo que resulta en una concentración en plasma de 0,1 a 15 µg/ml (a lo largo de) y 5 a 18,5 µg/ml (pico), calculado como una media de una pluralidad de sujetos tratados, la administración intravenosa en tratamiento de urgencia puede dar resultados pico de niveles de plásmido de hasta 30 µg/ml.

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden administrar de una manera conveniente, tal como por vía oral, intravenosa (cuando sea soluble en agua), intramuscular, intratecal, rectal (por ejemplo supositorios, gel, líquido, etc.) o subcutánea. Se prefiere la administración oral, rectal, o/y intravenosa (i.v.). En tratamientos de urgencia, la administración i.v. es la más preferida.

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

Los compuestos de Fórmula (II) se pueden administrar oralmente, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o puede encerrarse en cápsulas de gelatina dura o blanda, o pueden comprimirse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente en la comida de la dieta. Para la administración terapéutica oral, el compuesto activo de Fórmula (II) se puede incorporar con excipientes y usarse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas, y similares. Tales composiciones y preparaciones deben contener al menos 1% del compuesto activo de Fórmula (II). El porcentaje de las composiciones y preparaciones puede, por supuesto, variarse y puede estar convenientemente entre 5 a 80% del peso de la unidad. La cantidad del compuesto de Fórmula (II) en tales composiciones terapéuticamente útiles es tal que se obtendrá una dosificación adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención contienen entre aproximadamente 10 mg y 6 g del compuesto activo de Fórmula (II), por ejemplo aproximadamente 50 a aproximadamente 1000 mg, o aproximadamente 100 a aproximadamente 800 mg, del compuesto.

Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: Un aglutinante tal como goma de tragacanto, acacia, almidón de maíz o gelatina; excipientes tales como fosfato dicálcico; un agente desintegrante tal como almidón de maíz, almidón de patata, ácido algínico y similares; un lubricante tal como estearato de magnesio; y se puede añadir un agente edulcorante tal como sacarosa, lactosa o sacarina o un agente aromatizante tal como menta, aceite de gaulteria, o aroma de cereza. Cuando la forma unitaria de dosificación es una cápsula, puede contener, además de materiales del tipo anterior, un vehículo líquido.

Pueden estar presentes otros materiales diversos como recubrimientos o modificar de otro modo la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden recubrirse con goma laca, azúcar o ambos. Un jarabe o elixir puede contener el compuesto activo, sacarosa como agente edulcorante, metil y propilparabenos como conservantes, un colorante y aromatizante tal como aroma de cereza o de naranja. Por supuesto, cualquier material utilizado en la preparación de cualquier forma unitaria de dosificación debe ser farmacéuticamente puro y sustancialmente no tóxico en las cantidades empleadas. Además, el compuesto activo puede incorporarse en formulaciones y preparaciones de liberación sostenida. Por ejemplo, se contemplan formas de dosificación de liberación sostenida en donde el ingrediente activo está unido a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, puede estar recubierta con un recubrimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.

El compuesto activo también se puede administrar parenteralmente o intraperitonealmente. También se pueden preparar dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos, y mezclas de los mismos y en aceites. En condiciones habituales de almacenamiento y uso, estas preparaciones contienen un conservante para impedir el crecimiento de microorganismos.

Las formas farmacéuticas adecuadas para uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando sean solubles en agua) o dispersiones y polvos estériles para la preparación extemporánea de disoluciones o dispersiones inyectables estériles. En todos los casos la forma debe ser estéril y debe ser fluida en la medida en que exista una fácil inyectabilidad. Debe ser estable en las condiciones de fabricación y almacenamiento y debe preservarse frente a la acción contaminante de microorganismos tales como bacterias y hongos. El vehículo 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. La fluidez apropiada puede mantenerse, por ejemplo, mediante el uso de un recubrimiento tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de dispersiones y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede ser provocada por varios 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 puede ser provocada por el uso en las composiciones de agentes que retrasan la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Las disoluciones inyectables estériles se preparan incorporando el compuesto activo en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con varios de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según se requiera, seguido de esterilización por filtración. Generalmente, las dispersiones se preparan incorporando 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 la preparación de polvos estériles para la fabricación de disoluciones inyectables estériles, los métodos preferidos de preparación son secado al vacío, o liofilización, opcionalmente junto con cualquier ingrediente adicional deseado.

Como se emplea en esta memoria, "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción para sustancias activas farmacéuticas, así como los conocidos en la técnica. Excepto en la medida en que cualquier medio o agente convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. También se pueden incorporar en las composiciones ingredientes activos suplementarios.

Es especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en forma unitaria de dosificación o fáciles de administrar y con uniformidad de dosificación. La forma unitaria de dosificación como se usa en la presente memoria se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se van a tratar; conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los detalles de las nuevas formas unitarias de dosificación de la invención están dictadas por y dependen directamente de (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular que se desea alcanzar, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de formulación tal como el material activo para el tratamiento de la enfermedad en sujetos vivos que tienen unas condiciones de enfermedad en la que está dañada la salud corporal como se describe aquí en detalle.

El ingrediente activo principal se formula para la administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un vehículo adecuado farmacéuticamente aceptable en forma unitaria de dosificación como se describe anteriormente en la presente memoria. Una forma de dosificación unitaria puede, por ejemplo, contener el compuesto activo principal en cantidades que van desde 10 mg a 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo está generalmente presente en desde aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/ml de vehículo. En el caso de composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosificaciones se determinan por referencia a la dosis y forma de administración habitual de dichos ingredientes.

Tal como se emplea en la presente memoria, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferiblemente mamífero, tal 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 con una enfermedad o afección, o a proporcionar alivio de parcial a completo de la enfermedad o la afección del paciente o a aliviar la enfermedad o la afección del paciente. Más específicamente, a menos que el contexto lo indique de otra manera, el término "tratar" o "tratamiento" en la presente memoria incluye el uso preventivo o profiláctico de una medicación en un sujeto en riesgo de tener, o que tiene un pronóstico que incluye una afección epiléptica refractaria, así como el uso de tal compuesto en un sujeto que ya experimenta una afección epiléptica refractaria, como una terapia para aliviar, mitigar, reducir la intensidad o eliminar tal condición o causa subyacente de la misma. En un aspecto particular, la administración de una medicación según un método de la invención es post-inicio del SE. En el momento de la administración el SE puede ser ya refractario o, puede tener un pronóstico de volverse refractario, en base a episodios anteriores o en la duración de las convulsiones.

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

La presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos y figuras.

Leyendas de las figuras

Figura 1: Efectos de lacosamida en el modelo del estado epiléptico auto-sostenido para el tratamiento del *estado epiléptico* resistente al tratamiento.

Figura 2: Efecto del tratamiento temprano sobre el número de convulsiones/semana.

Figura 3: Efecto del tratamiento tardío sobre el número de convulsiones/semana.

Ejemplos

Aunque los fármacos anti-epilépticos estándar pueden funcionar relativamente bien si se proporcionan muy temprano en el transcurso del SE, normalmente pierden su eficacia si continúan las convulsiones, especialmente si las convulsiones continúan durante más de aproximadamente 30 minutos.

- 5 Estas características clínicas se pueden reproducir experimentalmente, utilizando el modelo de estimulación del parche perforado y el modelo de litio/pilocarpina del *estado epiléptico*. La lacosamida se estudió en estos dos modelos mediante administración en un momento definido después del comienzo del SE inducido experimentalmente, en cuyo momento los fármacos estándar tienen una eficacia reducida o incluso son inactivos. Por ejemplo, Mazarati et al. (1999, Neurosci Lett. 265:187-190) indicó que durante el transcurso del *estado epiléptico* auto-sostenido (SSSE) en el modelo de estimulación de parches perforados (de sus siglas en inglés, PPS), se desarrolló progresivamente una resistencia a los anticonvulsivantes estándar: diazepam y fenitoína fueron muy eficaces cuando se proporcionaron antes o al comienzo del SSSE, pero perdieron su eficacia cuando se administraron de forma retardada.

- 15 Lacosamida se estudió en el modelo de estimulación del parche perforado y en el modelo de litio/pilocarpina del estado epiléptico. Lacosamida se estudió en estos dos modelos para el tratamiento del *estado epiléptico* refractario, en donde se administró lacosamida en un periodo determinado después del comienzo del *estado epiléptico* inducido experimentalmente, momento en el que los fármacos estándar tienen una eficacia reducida o incluso son inactivos.

Los siguientes ejemplos ilustran la eficacia anticonvulsiva de lacosamida, en solitario y en combinación con diazepam, en modelos de SE refractario.

- 20 Ejemplo 1: Modelo de estimulación del parche perforado

A ratas macho Wistar se les implantó un electrodo de estimulación en el haz angular del parche perforado y un electrodo de registro en la capa celular granular del giro dentado. La estimulación del parche perforado (PPS) se suministró durante 30 ó 60 minutos con los siguientes parámetros: 10 s, 20 Hz series de 1 ms, pulsos de 30 V repartidos cada minuto junto con estimulación continua de 2 Hz con los mismos parámetros.

- 25 Se inyectó lacosamida intraperitonealmente 40 minutos después del final de la PPS a una dosis de 50 mg/kg. Se utilizaron los siguientes índices para cuantificar la actividad convulsiva: tiempo de convulsión acumulativa (duración de SSSE, sustrayendo el tiempo interictal) y el número de episodios convulsivos. Se midió además el número de convulsiones espontáneas a los 6 meses siguientes de la inducción del SSSE para evaluar el estado epiléptico inducido por epileptogénesis.

- 30 Cuando se inició el tratamiento con lacosamida 40 minutos después de la PPS, se obtuvo una reducción sustancial tanto en la frecuencia de las convulsiones como en la duración acumulativa de las convulsiones, como se muestra en la Figura.1.

Ejemplo 2: Modelo litio/pilocarpina

- 35 Las ratas recibieron 3 mmol/kg de litio 20-24 horas antes de la administración de 40 mg/kg de pilocarpina. Se inició el tratamiento de lacosamida 10 minutos después del pico permanente acelerado de gran amplitud sobre EEG. Este es un tiempo que ha demostrado previamente ser refractario para el tratamiento con fármacos anti-SE clínicos estándar en este modelo (véase, por ejemplo, un estudio de respuesta para diazepam por Walton y Treiman (1988) Exp. Neurol. 101:267-275).

- 40 El tratamiento con lacosamida (50 mg/kg) redujo los síntomas de convulsión motora bajo condiciones en las que los fármacos anti-estado fueron completamente inactivos.

Otro grupo de ratas recibió 50 mg/kg de lacosamida seguido 5 minutos después por 20 mg/kg de diazepam. Se alcanzó el pleno control de las convulsiones en todas las ratas mediante este tratamiento de combinación.

- 45 Se concluyó que los compuestos de la presente invención, en particular lacosamida, o una combinación de los compuestos de la presente invención, en particular de lacosamida, con uno o más de otros fármacos utilizados en el tratamiento del SE, tales como benzodiazepinas, anticonvulsivantes o barbitúricos, preferiblemente una benzodiazepina, en particular diazepam, son adecuados para el tratamiento del *estado epiléptico* refractario o para el tratamiento del SE prolongado el cual es, o se vuelve, refractario en el transcurso de su duración.

Ejemplo 3: Efectos a largo plazo de lacosamida (efectos que modifican la enfermedad)

- 50 Se indujo SSSE en ratas como se describe en el Ejemplo 1. Después de la inducción del SSSE, y al menos 6 meses de espera ("periodo silencioso") a los animales se les colocó un video/telemetría/EEG continuamente durante dos semanas para EEG crónica y un video de monitorización, pero la segunda semana, que era más distante a la anestesia y la intervención, se utilizó para calcular la frecuencia de convulsión (24 horas/día x 7). Se capturaron las convulsiones electrográficas mediante el sistema informático Harmony, y se confirmaron mediante la revisión manual fuera de línea de los vídeos y los EFF. Se contabilizaron los siguientes índices: número total de picos de

convulsiones durante 7 días de observación, duración media de la convulsión, distribución luz/oscuridad.

El tratamiento del estado epiléptico 10 minutos después de la estimulación del parche perforado con lacosamida tuvo efectos significativos sobre varias de las consecuencias a largo plazo del estado epiléptico. El número de convulsiones recurrentes espontáneas (SRSs) por semana (Figura 2) se redujo de 110 ± 8 en animales con vehículos tratado a 85 ± 5 en ratas que reciben 3mg/kg de lacosamida, y en animales tratados con 10 mg/kg, 30 mg/kg o 50 mg/kg respectivamente, era 66 ± 8 , 42 ± 8 y 34 ± 6 .

Este efecto que modifica la enfermedad de dosis bajas de lacosamida se observó también cuando se estudia un pico de frecuencia, que se redujo de 9.534 ± 1114 picos/semana en controles a 7.557 ± 1.945 picos/semana en el grupo de 3 mg/kg, y a 3.536 ± 380 , 2.969 ± 542 , y 2.588 ± 370 picos/semana en los grupos de 10 mg/kg, 30 mg/kg y 50 mg/kg, respectivamente.

El tratamiento 40 minutos después de la simulación del parche perforado redujo el número de animales que muestran convulsiones recurrentes espontáneas de 6/6 a 3/9 en los dos grupos de tratamiento combinado de mayor dosis ($p < 0.05$). Cuando los dos grupos de mayor tratamiento estaban combinados, redujeron el número de convulsiones de 110 ± 8 a 55 ± 32 convulsiones por semana. Cuando se analizaron tratamientos individuales, el número de convulsiones por semana iban de 110 ± 8 a 100 ± 7 (lacosamida 10 mg/kg), 67 ± 67 (lacosamida 30 mg/kg) y 45 ± 29 (lacosamida 50 mg/kg), pero estos cambios no fueron estadísticamente significativos (Figura 3).

Sin embargo, el número medio de convulsiones en los grupos de 30 mg/kg y 50 mg/kg fueron 0, reflejando el hecho de que la mayoría de los animales no tenían SRSs.

Lacosamida cuando se proporcionaba 10 minutos después de la estimulación del parche perforado era eficaz como anticonvulsivante en el desarrollo del *estado epiléptico*, y a dosis de 10 mg/kg y superiores, redujo el número de convulsiones, así como el tiempo acumulativo empleado en el aprovechamiento después del tratamiento.

En crónicos, el tratamiento temprano con lacosamida (10 minutos después de la estimulación del parche perforado) redujo la frecuencia de convulsiones recurrentes espontáneas y reduce el pico de frecuencia.

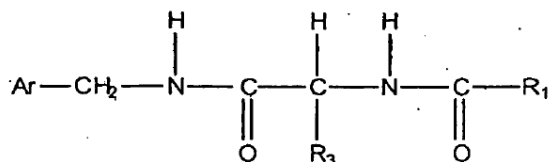
El tratamiento del *estado epiléptico* establecido, auto-sostenido 40 minutos después de la estimulación del parche perforado (tratamiento tardío) no produjo una reducción significativa en el número de convulsiones.

El tratamiento con lacosamida a dosis elevada (30-50 mg/kg) redujo la incidencia de SRSs crónicas, y la frecuencia de estas SRSs, sugiriendo un efecto que modifica la enfermedad en epileptogénesis crónica.

El tratamiento temprano redujo la gravedad de la epilepsia crónica posterior, un efecto que modifica la enfermedad. Después del tratamiento tardío, se observó un efecto que modifica la enfermedad cuando los dos grupos de mayor dosis estaban combinados para el análisis.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para el uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de una afección epiléptica refractaria, comprendiendo dicha composición farmacéutica un compuesto que tiene la Fórmula (II)



Fórmula (II)

5 en donde

Ar es fenilo, que está sustituido o no sustituido con al menos un grupo halo;

R₁ es un alquilo que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, y

R₃ es -CH₂-Q, en donde Q es alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente.

10 2. La composición farmacéutica para el uso de la reivindicación 1, en donde la afección epiléptica refractaria es un *estado epiléptico* refractario, o/y una afección relacionada al *estado epiléptico* refractario.

3. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde R₁ es metilo.

4. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar es fenilo sustituido con al menos un grupo fluoro.

15 5. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde Ar es un fenilo sin sustituir.

6. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 1 ó 2, en donde el compuesto es

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida;

(R)-2-acetamido-N-bencil-3-etoxi-propionamida;

20 O-metil-N-acetil-D-serina-m-fluorobencilamida; o

O-metil-N-acetil-D-serina-p-fluorobencilamida.

7. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el compuesto está en la configuración R.

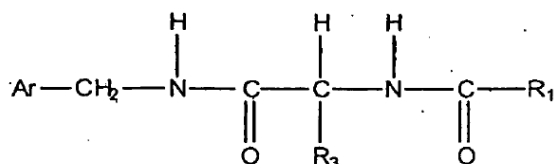
25 8. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde el compuesto de Fórmula (II) es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida o una sal de la misma aceptable farmacéuticamente.

9. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 8, en donde el compuesto es (R)-2-acetamido-N-bencil-3-metoxi-propionamida.

30 10. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección epiléptica refractaria es un *estado epiléptico*, una convulsión epiléptica, una convulsión repetitiva o/y una convulsión en racimo que continua durante al menos aproximadamente 10 minutos.

35 11. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección epiléptica refractaria es al menos parcialmente refractaria o sustancialmente refractaria frente a fármacos empleados en el tratamiento del *estado epiléptico* o/y epilepsia, más en particular frente al menos un fármaco seleccionado de benzodiazepinas, barbitúricos, y fármacos anti-epilépticos diferentes de los compuestos como se definen en la reivindicación 1, preferiblemente seleccionados de diazepam, lorazepam, midazolam, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, fosfenitoína, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, pregabalina, ácido valproico, pentobarbital, tiopental, propofol y sales de los mismos aceptables farmacéuticamente.

12. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección epiléptica refractaria comprende convulsiones focales o/y convulsiones generalizadas y/o en donde la afección epiléptica refractaria comprende convulsiones convulsivas, tales como convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas, o mioclónicas, o/y convulsiones no-convulsivas, tales como ausencias o convulsiones atónicas y/o en donde la afección epiléptica refractaria o una afección relacionada comprende convulsiones repetitivas agudas o/y convulsiones en racimos.
13. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección epiléptica refractaria o una afección relacionada comprende convulsiones repetitivas agudas.
14. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la afección relacionada al *estado epiléptico* refractario es epileptogénesis.
15. Una composición farmacéutica que comprende
- (a) al menos un compuesto de Fórmula (II) como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 y 3 a 9, preferiblemente lacosamida, y (b) al menos una benzodiazepina, preferiblemente diazepam, lorazepam o/y midazolam.
16. La composición farmacéutica de la reivindicación 15 para el uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de un trastorno epiléptico.
17. Una composición farmacéutica para el uso en la prevención, alivio o/y tratamiento de la epileptogénesis, dicha composición comprende al menos un compuesto que tiene la Fórmula (II)



Fórmula (II)

en donde

Ar es fenilo, que está sustituido o no sustituido con al menos un grupo halo;

R₁ es alquilo que contiene de 1^a 3 átomos de carbono, y

R₃ es -CH₂-Q, en donde Q es alcoxi que contiene de 1 a 3 átomos de carbono, o una sal de los mismos aceptable farmacéuticamente.

18. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 17, en donde la epileptogénesis se relaciona al *estado epiléptico*, tal como al *estado epiléptico* refractario.
19. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 17 ó 18, en donde la epileptogénesis incluye el desarrollo de epilepsia, tal como epilepsia crónica, o una afección epiléptica seleccionada del *estado epiléptico*, una convulsión epiléptica, una convulsión repetitiva o/y una convulsión en racimo durante al menos aproximadamente 10 minutos.
20. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 19, en donde la afección epiléptica comprende convulsiones focales o/y convulsiones generalizadas y/o en donde la afección epiléptica comprende convulsiones convulsivas, tales como convulsiones tónico-clónicas, tónicas, clónicas, o mioclónicas, o/y convulsiones no-convulsivas, tales como ausencias o convulsiones atónicas o/y en donde la afección epiléptica o una afección relacionada comprende convulsiones repetitivas agudas o/y convulsiones en racimos.
21. La composición farmacéutica para el uso según la reivindicación 19 ó 20, en donde la afección epiléptica o una afección relacionada comprende convulsiones repetitivas agudas.
22. La composición farmacéutica para el uso según cualquiera de las reivindicaciones 17 a 21, en donde el compuesto de Fórmula (II) es lacosamida.

Figura 1

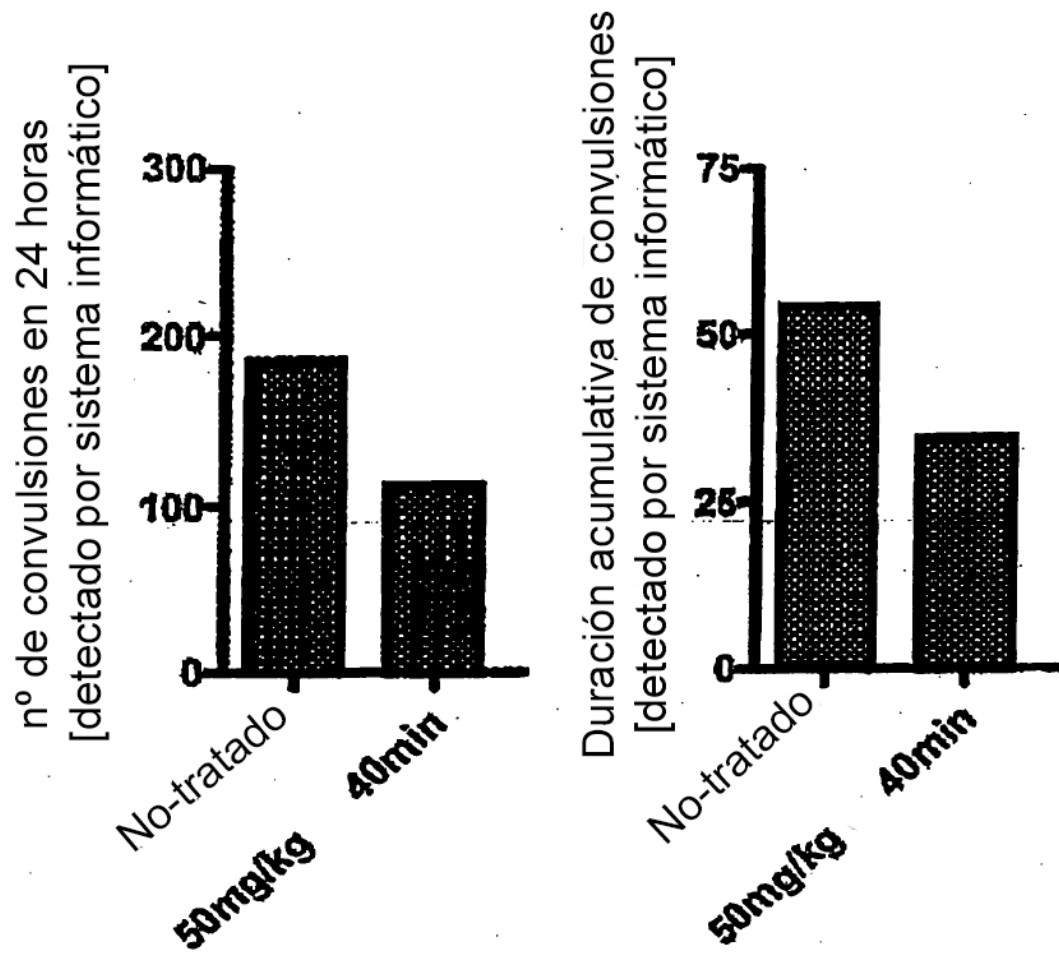


Figura 2

EFFECTO DEL TRATAMIENTO TEMPRANO
EN EL NÚMERO DE SRS/SEMANA

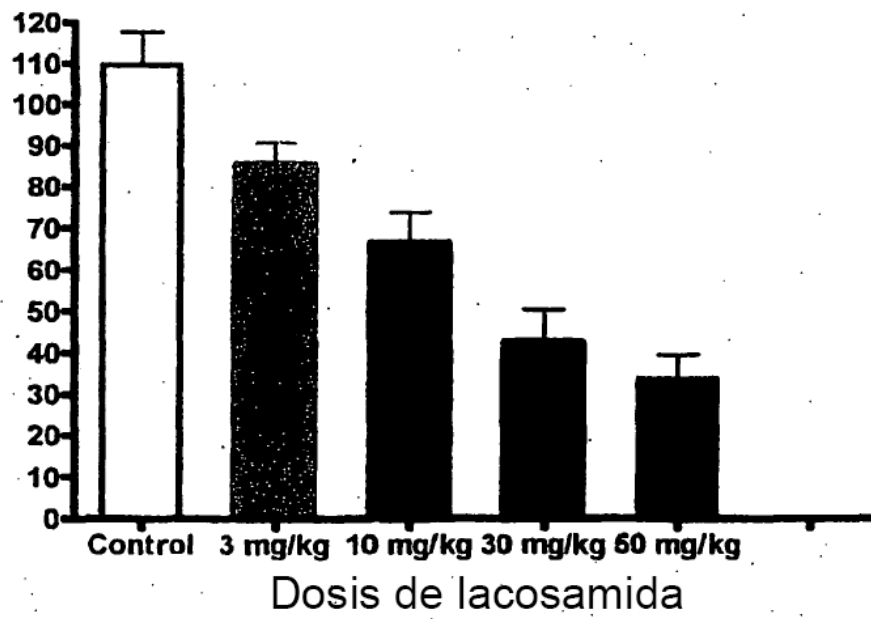


Figura 3

EFFECTO DEL TRATAMIENTO TARDÍO EN EL
NÚMERO DE CONVULSIONES/SEMANA

