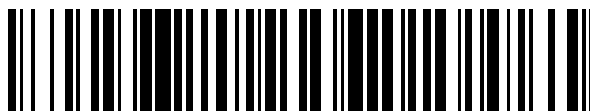


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 645 529**

51 Int. Cl.:

**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61P 25/08** (2006.01)  
**A61K 38/04** (2006.01)  
**A61K 31/19** (2006.01)  
**A61K 31/195** (2006.01)  
**A61K 31/55** (2006.01)  
**A61K 31/4166** (2006.01)  
**A61K 31/35** (2006.01)  
**A61K 31/53** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.06.2007 PCT/EP2007/005304**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **21.12.2007 WO07144195**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.06.2007 E 07764676 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.08.2017 EP 2037965**

54 Título: **Composición farmacéutica con efecto sinérgico anticonvulsionante**

30 Prioridad:

**15.06.2006 US 813967 P**  
**12.10.2006 EP 06021470**  
**12.10.2006 EP 06021469**  
**22.11.2006 EP 06024241**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2017**

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**STÖHR, THOMAS**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 645 529 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 con efecto sinérgico anticonvulsionante

La presente solicitud reivindica las prioridades de los documentos US 60/813.967 del 15 de junio de 2006, EP 06 021 470.7 del 12 de octubre de 2006, EP 06 021 469.9 del 12 de octubre de 2006, y EP 06 024 241.9 del 22 de noviembre de 2006.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende un compuesto (a) que es lacosamida y al menos otro compuesto (b) para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, en la que dicha composición tiene un efecto sinérgico sobre la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, comparado con el efecto de los compuestos (a) o (b) administrados por sí solos.

Se sabe que ciertos péptidos muestran actividad en el 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 EEUU n.º 5.378.729 y la patente de EEUU n.º 5.773.475.

El documento EP 1 541 138 se refiere al uso de una clase de compuestos peptídicos para tratar el estatus epiléptico o trastornos relacionados, tales como ataques repetitivos agudos y ataques en cadena. El documento EP 1 541 138 también se refiere a la prevención de convulsiones clónico-tónicas generalizadas.

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

Existen dos tipos principales de ataques: ataques parciales o focales, que se originan en un emplazamiento en el cerebro, pero pueden extenderse en el desarrollo del acontecimiento; y ataques generalizados, que pueden afectar a ambos hemisferios simultáneamente. Los ataques parciales se manifiestan de múltiples maneras, dependiendo del área afectada (confusión, movimientos corporales automáticos, alucinaciones, etc.), y si se extienden en el cerebro pueden terminar en un acontecimiento clónico-tónico generalizado (una convulsión). Existen varios tipos de ataques generalizados: convulsivos (tónico-clónicos, tónicos, clónicos, mioclónicos) y no convulsivos (ausencias, atónicos). Generalmente, todos los tipos de ataques duran unos pocos minutos, habitualmente menos de cinco minutos. Los ataques convulsivos, en particular los acontecimientos tónico-clónicos, generalmente da como resultado la pérdida de conciencia.

El estatus epiléptico (EE) se ha definido como un ataque que dura 30 o más minutos, o una serie de ataques consecutivos que se desarrollan durante 30 o más minutos durante los cuales el sujeto no recupera completamente la conciencia. Sin embargo, muchos médicos y muchos importantes artículos de investigación recientes consideran que un paciente está en EE si los ataques duran más de 5 minutos. Existen dos tipos principales de EE: EE generalizado, que puede ser convulsivo o no convulsivo, y EE focal. El EE convulsivo generalizado es el tipo más grave y está asociado con una alta morbilidad y mortalidad. El EE puede aparecer en pacientes con un diagnóstico previo de epilepsia. Sin embargo, la aparición de EE es más frecuente en sujetos sin epilepsia previa y a menudo está relacionado con una enfermedad cerebral grave y aguda (por ejemplo, encefalitis o ictus) o un traumatismo. Además de estos, una diversidad de trastornos, que incluyen hipoglucemia, hipertermia, sobredosis de fármacos y abandono del alcohol o fármacos pueden ser una causa de EE. Por tanto, la actividad anticonvulsiva de un compuesto o una combinación, por ejemplo, en pacientes con ataques parciales complejos o en modelos para estos, no significa necesariamente que tenga actividad contra el EE. El EE no solo es una enfermedad que puede ser mortal, sino que también provoca pérdidas de células neuronales y epileptogénesis.

A pesar de los notables avances médicos en los últimos 50 años, los progresos en la terapia de la epilepsia no han sido muy adecuados para un gran número de pacientes. Se calcula que la prevalencia mundial de la epilepsia es de entre 0,3% y 0,6% (Sander *et al.*, 1987; Schmidt *et al.*, 1986; Loiseau; 1988). Aproximadamente 20-30% de los pacientes padecen una epilepsia intratable o graves efectos secundarios a pesar de recibir un tratamiento temprano y una dosificación diaria óptima de un fármaco antiepiléptico adecuado (Schmidt, 1992; Kramer, 1997; Brodie, 2001). En estos casos, una monoterapia alternativa puede controlar los ataques; sin embargo, casi nunca se logra la supresión completa de los ataques convulsivos con un AED (fármaco antiepiléptico), aunque se administre a la máxima dosis prescrita (Kramer, 1997). Cuando la monoterapia con fármacos antiepilépticos falla, se intenta una terapia de combinación para intentar mejorar el efecto mejorando la eficacia, la tolerabilidad o ambas.

La lacosamida (LCM, R-2-acetamido-N-bencil-3-metoxipropionamida) es un miembro de una serie de aminoácidos funcionalizados con actividad anticonvulsiva. La actividad anticonvulsiva se ha demostrado en amplios estudios clínicos y en modelos animales de la epilepsia, que incluyen ataque por electrochoque máximo (MES), el modelo de ataque refractario por 6 Hz, y el ataque inducido por sonido en ratones Frings (Bialer *et al.*, 2001, 2002; Hovinga 2003). Además, la LCM es activa frente al estatus epiléptico autosostenido refractario. Además de la actividad del fármaco en ataques inducidos eléctricamente, también resulta eficaz contra el estatus epiléptico inducido por cobalto-homocisteína y litio-pilocarpina (Bialer *et al.*, 2001, 2002).

En un principio, se sugirió que la LCM poseía afinidad por el sitio de glicina insensible a estricnina del receptor de

- 5 NMDA; sin embargo, posteriores estudios sugieren que esto puede no ser un efecto directo mediante el cual el fármaco ejerce su actividad anticonvulsiva (Bialer *et al.*, 2001, 2002). En estudios de unión a receptores (realizados con más de 100 sitios diferentes), ni la LCM ni ninguno de sus metabolitos se unen a una gran diversidad de receptores de neurotransmisores o canales de iones (Errington *et al.*, 2006). En cultivos de células/tejidos, la LCM no produce ningún efecto sobre las corrientes evocadas por NMDA ni en los canales de sodio regulados por voltaje. En neuronas corticales de ratón, el fármaco aumenta las corrientes de GABA e inhibe la transmisión de glutamato de manera indirecta, muy probablemente a través de un mecanismo no específico (Bailer *et al.*, 2002). Datos recientes indican que la LCM tiene un modo de acción dual: potencia la inactivación lenta de los canales de sodio regulados por voltaje y modula a la proteína mediadora de la respuesta colapsante CRMP-2.
- 10 El perfil preclínico sugiere que la LCM será útil para el tratamiento de ataques tónico-clónicos generalizados y de aparición parcial. Los nuevos fármacos antiepilépticos (AED), tales como la LCM, son autorizados inicialmente como tratamiento supletorio, a menudo sin pruebas que sugieran cuáles serán las terapias existentes en las que se pueden emplear. Además, a aproximadamente 30% de los pacientes con epilepsia se les prescriben regímenes de politerapia. Por tanto, existe una clara necesidad de desarrollar una base racional para una politerapia con AED, es decir, desarrollar composiciones anticonvulsivas con mejor efecto mejorando la eficacia, la tolerabilidad, o ambas.
- 15 Se evaluaron empíricamente combinaciones de AED eficaces en pacientes con ataques intratables; sin embargo, estas evaluaciones a menudo se presentaron con reacciones de efectos adversos perjudiciales (Warner *et al.*, 1992; Luszczki *et al.*, 2003). Por tanto, los modelos preclínicos se emplean como una alternativa para la evaluación de las interacciones farmacodinámicas de fármacos.
- 20 No se han descrito previamente composiciones farmacéuticas que comprenden (a) la LCM y (b) al menos un compuesto adicional para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, en las que el efecto de esta composición sobre la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos es sinérgico, comparado con el efecto de los compuestos (a) o (b) administrados por sí solos. Por tanto, la presente invención se refiere a una composición que comprende (a) la LCM o su sal farmacéuticamente aceptable, y (b) al menos un compuesto adicional para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, opcionalmente junto con un vehículo, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable. El efecto de esta composición en la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos puede ser sinérgico, comparado con el efecto de los compuestos (a) o (b) administrados por sí solos.
- 25 El compuesto (b) se selecciona de lamotrigina, brivaracetam, topiramato y gabapentina.
- 30 La expresión "efecto sinérgico sobre la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos" se refiere a un efecto de la composición farmacéutica según la invención sobre la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos que es más que aditiva, comparado con el efecto de los compuestos (a) o (b) administrados por sí solos.
- 35 El efecto sinérgico de la presente invención puede definirse como una sinergia de la combinación de los 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 puede definirse como una sinergia de la combinación de los compuestos (a) y (b) en la reducción de efectos secundarios adversos, que puede ser menor en la combinación de compuestos (a) y (b), comparado con los efectos secundarios de los compuestos (a) o (b) administrados por sí solos.
- 40 Según Deckers *et al.* (2000), se considera que un método isobolográfico empleado para evaluar las interacciones entre AED es el método óptimo para detectar la sinergia, la aditividad o el antagonismo entre AED en modelos animales de epilepsia, tales como el modelo de ataques por 6 Hz en ratones. Para el análisis isobolográfico se determinan los valores de ED50 experimental (EDmix) y aditivo teórico (EDadd). Los valores de ED50 se determinan a partir de curvas de dosis-respuesta de los fármacos combinados. La ED50 se define como la dosis del fármaco que protege a 50% de los animales frente a los ataques inducidos por 6 Hz. La ED50mix es una dosis total determinada de modo experimental de la mezcla de dos fármacos componentes, que se administraron en una combinación de proporción fija, que es suficiente para un efecto protector del 50%. A la inversa, la ED50add representa una dosis aditiva total de dos fármacos (calculada a partir de la línea de aditividad), que proporciona teóricamente una protección del 50% frente a los ataques.
- 45 La expresión "índice de interacción  $\alpha$ " se refiere a la proporción de ED50mix/ED50add. Esta proporción parece ser un buen descriptor de la potencia de la interacción entre dos AED en análisis isobolográficos (Luszczki *et al.*, 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida *et al.*, 1999; Tallarida, 2001, 2002). Si ED50mix = ED50add, entonces  $\alpha = 1$ . Las pequeñas desviaciones de  $\alpha$  desde 1 pueden considerarse no 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 antagonista, y si el índice está entre estos dos valores, esto puede indicar una interacción puramente aditiva (Luszczki *et al.*, 2003; Kerry *et al.*, 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).
- 50 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 aproximadamente 0,7, preferiblemente hasta

aproximadamente 0,6, más preferiblemente de hasta aproximadamente 0,5, en el que  $\alpha > 0$ . Los ejemplos para el índice de interacción  $\alpha$  son aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, y aproximadamente 0,7.

5 Puede calcularse un índice protector (PI) dividiendo una TD50 dada, determinada en un modelo animal que cuantifica los efectos tóxicos de anticonvulsivos, entre la respectiva ED50 determinada en un modelo animal para ataques epilépticos. El PI se considera un margen de seguridad satisfactorio entre las dosis de AED y las dosis de AED que ejercen efectos secundarios sedantes, atáxicos u otros efectos secundarios neurotóxicos (Löscher *et al.*, 1991). El  $PI_{mix}$  es un índice protector determinado de modo experimental, y  $PI_{add}$  es un índice protector calculado de modo teórico a partir de las líneas de aditividad en el modelo de ataques epilépticos y el modelo que cuantifica los efectos tóxicos.

10 La expresión “índice de beneficio (BI)” se refiere a un cociente de  $PI_{mix}$  y  $PI_{add}$  de las respectivas combinaciones de proporción fija, obtenido directamente a partir del análisis isoblográfico. El BI calcula, de modo inequívoco, las ventajas de la combinación de dos fármacos aplicados en diversas combinaciones de proporción fija. Además, el BI puede proporcionar la base racional para combinar los respectivos AED en la práctica clínica si su valor es  $> 1,3$ , mientras que  $BI < 0,7$  puede indicar unas combinaciones desfavorables de AED (Luszczki *et al.*, 2003, *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 BI de la composición de al menos aproximadamente 1,3, preferiblemente de al menos aproximadamente 1,4, más preferiblemente de al menos aproximadamente 1,5. Los ejemplos de un índice de beneficio BI son aproximadamente 1,3, aproximadamente 1,4, aproximadamente 1,5, aproximadamente 1,6, aproximadamente 1,7, aproximadamente 1,8, aproximadamente 1,9 y aproximadamente 2,0.

20 La expresión “proporción de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) de 1:1, calculada basándose en los valores de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales” se refiere a composiciones que comprenden el compuesto (b) y el compuesto (a) en una dosis que se corresponde con 50% de la respectiva dosis ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales o un múltiplo de esta proporción de dosis fija. En consecuencia, una “proporción de dosis fija de compuesto (b):compuesto (a) de 3:1, calculada basándose en los valores de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales” se refiere a composiciones que comprenden el compuesto (b) en una dosis que se corresponde con 75% de la respectiva dosis ED50, y el compuesto (a) en una dosis que se corresponde con 25% de la respectiva dosis ED50 del compuesto (a) o un múltiplo de esta proporción de dosis fija.

25 En general, la “proporción de dosis fija de compuesto (b):compuesto (a) de X:Y, calculada basándose en los valores de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales” se refiere a composiciones que comprenden el compuesto (b) y el compuesto (a), en las que la dosis del compuesto (b) se corresponde con  $X \cdot ED_{50}/(X+Y)$  del compuesto (b), y la dosis del compuesto (a) se corresponde con  $Y \cdot ED_{50}/(X+Y)$  del compuesto (a), o un múltiplo de esta proporción de dosis fija.

30 Por tanto, una composición que comprende el compuesto (b) y el compuesto (a) en una proporción de dosis fija de al menos X:Y comprende al menos  $X/(al\ menos\ X+Y)$  partes del compuesto (b), en la que 1 parte es una cantidad que se corresponde con la ED50 del compuesto (b), e  $Y/(al\ menos\ X+Y)$  partes del compuesto (a), en la que 1 parte es una cantidad que se corresponde con la ED50 del compuesto (a), o un múltiplo de esta proporción de dosis fija.

35 El término “múltiplo” se refiere a una composición que comprende una cantidad mayor o menor de los compuestos (a) y (b) con respecto a la cantidad definida por los valores de ED50, pero manteniendo la proporción de dosis fija. Una composición que comprende un múltiplo de la proporción de dosis fija, según se indicó anteriormente, puede comprender por tanto al menos 0,1 veces la proporción 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 proporción de dosis fija y/o un máximo de 100 veces la proporción de dosis fija, un máximo de 50 veces, o un máximo de 20 veces la proporción de dosis fija.

40 En otra realización preferida, el compuesto (b) y el compuesto (a) están presentes en la composición farmacéutica de la presente invención en una proporción 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, aún más preferiblemente de 3:1 a 6:1, en la que la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales. Los ejemplos de proporciones de dosis fija de compuesto (b): compuesto (a) según la presente invención son unas proporciones de dosis fija de 1:6, 1:3, 1:1, aproximadamente 3:1, y 6:1. Otros ejemplos de proporciones de dosis fija según la presente invención son unas proporciones de dosis fija de 1:5, 1:4, 1:2, 2:1, 4:1, y 5:1.

45 En una realización preferida, el compuesto (b) y el compuesto (a) están presentes en la composición farmacéutica de la presente invención en una proporción 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 proporción de dosis fija se calcula sobre los valores de ED50 de los compuestos (b) y (a) individuales. Los ejemplos de proporciones de dosis fija de compuesto (b) compuesto (a) según esta realización más preferida de la presente invención son unas proporciones de dosis fija de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1, y 6:1.

50 En otra realización preferida, el compuesto (b) y el compuesto (a) están presentes en la composición farmacéutica

de la presente invención en una proporción de dosis fija de compuesto (b):compuesto (a) de un máximo de aproximadamente 6:1, en la que la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores de ED<sub>50</sub> de los compuestos (b) y (a) individuales.

5 Los expertos en la técnica pueden determinar los valores de ED<sub>50</sub> mediante métodos conocidos en la técnica. Se prefiere que los valores de ED<sub>50</sub> se determinen mediante ensayos preclínicos y/o clínicos. También pueden emplearse los valores de ED<sub>50</sub> publicados. Se han publicado los valores de ED<sub>50</sub> por ejemplo para la lacosamida, lamotrigina, topiramato y gabapentina. Las tablas 5 y 6 indican los valores de ED<sub>50</sub> específicos en diversos modelos de rata y ratón. Los expertos en la técnica saben que, en un modelo concreto, entre las diferentes especies, los valores de ED<sub>50</sub> muestran una variación en un factor de hasta 5 o incluso mayor.

10 En particular, la ED<sub>50</sub> de la lacosamida está en un intervalo de al menos 0,5 mg/kg hasta 30 mg/kg de peso corporal por vía oral o intraperitoneal. Más en concreto, la ED<sub>50</sub> de la lacosamida es 10 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal.

15 En particular, la ED<sub>50</sub> de la lamotrigina está en un intervalo de al menos 1 mg/kg hasta 10 mg/kg de peso corporal por vía oral o intraperitoneal. La ED<sub>50</sub> de la lamotrigina puede ser también de 85 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal.

En particular, la ED<sub>50</sub> del topiramato está en el intervalo de al menos 5 mg/kg hasta 500 mg/kg de peso corporal por vía oral o intraperitoneal. Más particularmente, la ED<sub>50</sub> del topiramato es 300 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal.

20 En particular, la ED<sub>50</sub> de la gabapentina está en un intervalo de al menos 5 mg/kg hasta 100 mg/kg de peso corporal por vía oral o intraperitoneal. La ED<sub>50</sub> de la gabapentina puede también ser de 220 mg/kg de peso corporal por vía intraperitoneal.

Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la presente invención comprende brivaracetam y lacosamida y/o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, opcionalmente junto con un vehículo, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

25 Esta composición particularmente preferida puede tener un efecto sinérgico en la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, comparado con el efecto de la lacosamida y el brivaracetam individuales, siendo los ataques epilépticos como se definen en la presente.

30 En esta composición particularmente preferida, el brivaracetam y la lacosamida pueden estar presentes en una proporción de dosis fija de brivaracetam:lacosamida de al menos 1:3, al menos 1:1, o al menos 3:1, en la que la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores de ED<sub>50</sub> individuales del brivaracetam y la lacosamida. En esta composición particularmente preferida, la proporción de dosis fija de brivaracetam:lacosamida puede ser un máximo de aproximadamente 6:1. La proporción de dosis fija puede calcularse basándose en un valor de ED<sub>50</sub> del brivaracetam conocido en la técnica y/o basándose en un valor de ED<sub>50</sub> descrito en la presente memoria conocido en la técnica.

35 Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la presente invención comprende lamotrigina y lacosamida y/o una sal de las mismas farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un vehículo diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

40 Esta composición particularmente preferida puede tener un efecto sinérgico en la prevención, alivio y/o tratamiento de ataques epilépticos, en comparación con el efecto de la lacosamida y lamotrigina solas, en donde los ataques epilépticos son como se han definido en la presente memoria.

45 En esta composición particularmente preferida, la lamotrigina y la lacosamida pueden estar presentes en una proporción de dosis fija de lamotrigina : lacosamida de al menos 1:3, al menos 1:1, o al menos 3:1, en donde la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores individuales de la ED<sub>50</sub> de la lamotrigina y lacosamida. En esta composición particularmente preferida la relación de dosis fija de lamotrigina:lacosamida puede ser como máximo 6:1. La proporción de dosis fija puede calcularse basándose en un valor de ED<sub>50</sub> de la lamotrigina y/o basándose en un valor de ED<sub>50</sub> de la lacosamida descrito en la presente memoria o basándose en los valores de ED<sub>50</sub> conocidos en la técnica.

50 Esta composición particularmente preferida puede comprender lamotrigina en una dosis de al menos 100 mg/día hasta 400 mg/día, y lacosamida en una dosis de al menos 100 mg/día, preferiblemente al menos 200 mg/día, más preferiblemente al menos 300 mg/día, lo más preferiblemente de al menos 400 mg/día, y en una dosis de un máximo de 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, y lo más preferiblemente un máximo de 600 mg/día.

Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la presente invención comprende topiramato y lacosamida y/o una sal de los mismos farmacéuticamente aceptable, opcionalmente junto con un vehículo, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

Esta composición particularmente preferida puede tener un efecto sinérgico en la prevención, alivio y/o tratamiento de ataques epilépticos, en comparación con el efecto de la lacosamida y topiramato solos, en donde los ataques epilépticos son como se definen en la presente memoria.

5 En esta composición particularmente preferida, el topiramato y la lacosamida pueden estar presentes en una proporción de dosis fija de topiramato : lacosamida de al menos 1:1, o al menos 3:1, en donde la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores individuales de los valores de ED50 del topiramato y la lacosamida. En esta composición particularmente preferida, la proporción de dosis fija de topiramato:lacosamida puede ser como máximo 6:1. La proporción de dosis fija puede calcularse basándose en un valor de de la ED50 del topiramato y/o un valor de la ED50 de lacosamida descrito en la presente memoria, o basándose en los valores de ED50 conocidos en la técnica.

Esta composición particularmente preferida puede comprender topiramato a una dosis de al menos 200 mg/día hasta 400 mg/día y lacosamida a una dosis de al menos 100 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día, más preferiblemente de al menos 300 mg/día, lo más preferiblemente de al menos 400 mg/día, y a una dosis como máximo de 6 g/día, más preferiblemente como máximo de 1 g/día y lo más preferible como máximo de 600 mg/día.

15 Otra composición farmacéutica particularmente preferida de la presente invención comprende gabapentina y lacosamida y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, opcionalmente junto con un vehículo diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable.

20 Esta composición particularmente preferida puede tener un efecto sinérgico en la prevención, Alivio y/o tratamiento de ataques epilépticos, en comparación con el efecto de la lacosamida y gabapentina solas, en donde los ataques epilépticos son como se definen en la presente memoria.

25 En esta composición particularmente preferida, la gabapentina y la lacosamida pueden estar presentes a una proporción de dosis fija de gabapentina:lacosamida de al menos 1:1, o al menos 3:1, en donde la proporción de dosis fija se calcula sobre los valores individuales de la ED50 de la gabapentina y la lacosamida. En esta composición particularmente preferida, la proporción de dosis fija de gabapentina:lacosamida puede ser como máximo 6:1. La proporción de dosis fija se puede calcular basándose en un valor de la ED50 de la gabapentina y/o un valor de la ED50 de la lacosamida descrito en la presente memoria, o basándose en los valores de la ED50 conocidos en la técnica.

30 Esta composición particularmente preferida puede comprender gabapentina a una dosis de al menos 900 mg/día hasta 3600 mg/día y lacosamida a una dosis de al menos 100 mg/día, preferiblemente de al menos 200 mg/día, más preferiblemente de al menos 300 mg/día, lo más preferiblemente de al menos 400 mg/día, y a una dosis de como máximo 6 g/días, más preferiblemente como máximo de 1 g/día y lo más preferiblemente como máximo de 600 mg/día.

35 En otra realización de la presente invención, el efecto sinérgico de la composición farmacéutica de la presente invención se define como un efecto adverso reducido de la combinación del compuesto (a) y el compuesto (b), comparado con los compuestos (a) y (b) administrados por sí solos.

Puede encontrarse una reducción de los efectos secundarios sinérgica no solo en las combinaciones que muestran un efecto terapéutico sinérgico, sino que también puede encontrarse en las combinaciones de los compuestos (a) y (b) que muestran un efecto terapéutico aditivo o un efecto terapéutico sinérgico no significativo en el tratamiento de los ataques epilépticos.

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

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

45 Otro aspecto de la presente invención es un método para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, en los que los ataques epilépticos son como se definen en la presente, que comprende administrar una cantidad eficaz de la composición farmacéutica de la invención a un sujeto que lo necesite.

La lacosamida se tolera bien, lo cual es una ventaja frente a otros productos terapéuticos que se emplean habitualmente para el tratamiento de los ataques epilépticos.

50 La LCM y el compuesto (b) pueden formularse en una preparación farmacéutica (forma de dosificación unitaria) para la administración a la vez o se pueden formular en dos o más preparaciones diferenciadas (formas de dosificación separadas), pudiéndose administrar dichas formas de dosis de modo simultáneo y/o una después de la otra. Las preparaciones diferenciadas en las formas de dosificación separadas pueden administrarse por la misma vía o por vías diferentes.

La composición farmacéutica de la presente invención puede así comprender una forma de dosificación unitaria que comprende LCM y un compuesto (b).

La composición farmacéutica de la presente invención puede también comprender una forma de dosificación separada que comprende a ciertas proporciones de dosis fijas

- 5 (i) una primera composición que comprende LCM y
- (ii) una segunda composición que comprende al menos un compuesto (b), seleccionado de lamotrigina, brivaracetam, topiramato y gabapentina.

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

- 10 Las formas de dosificación separadas pueden opcionalmente envasarse conjuntamente, por ejemplo en un recipiente único o en una pluralidad de recipientes dentro de un envase exterior único. Como ejemplo de coenvasado o presentación habitual, se contempla un kit que comprende, en recipientes distintos, lacosamida y el compuesto (b).

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

La composición farmacéutica de la presente invención que comprende (a) LCM y al menos un compuesto (b) puede prepararse para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, según se definen en la presente.

El intervalo de administración de LCM y el compuesto (b) puede depender de las formas de dosificación. La LCM puede administrarse en primer lugar, o el compuesto (b) puede administrarse en primer lugar.

- 20 Lacosamida

Se prefiere que la lacosamida sea sustancialmente enantiopura. Tal como se emplea en la presente, la expresión "sustancialmente enantiopura" se refiere a un contenido del enantiómero R de al menos 99,5%. Esto se corresponde con un exceso enantiomérico (ee) de 99%. Las cantidades respectivas del enantiómero R y S pueden determinarse mediante una cromatografía en columna quiral, por ejemplo, mediante HPLC con "ChiralPak" como fase estacionaria quiral.

- 25 Dependiendo de los sustituyentes, los compuestos presentes pueden formar también sales de adición. Está contemplado que todas estas formas están dentro del alcance de esta invención, incluyendo mezclas de las formar estereoisoméricas.

- 30 La fabricación de compuestos utilizada 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.

La LCM es útil tal cual o puede emplearse en forma de sales por su naturaleza básica debido a la presencia del grupo amino libre. Por tanto, la LCM forma sales con una amplia diversidad de ácidos, inorgánicos y orgánicos, que incluyen ácidos farmacéuticamente aceptables. Las sales con ácidos terapéuticamente aceptables son útiles, por supuesto, para la preparación de una formulación en la que una mayor hidrosolubilidad sea más ventajosa.

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

- 40 El médico determinará la dosificación de las presentes combinaciones terapéuticas que sea la más adecuada, y esta variará dependiendo de la forma de administración y del compuesto concreto elegido y, además, variará según el paciente que se esté tratando, la edad del paciente, y el tipo de enfermedad que se esté tratando. En general, el médico deseará iniciar el tratamiento con dosificaciones pequeñas sustancialmente menores que la dosis óptima de las combinaciones, e ir aumentando la dosificación en pequeños incrementos hasta que se alcance el efecto óptimo
- 45 bajo esas circunstancias. Cuando la composición se administra por vía oral, serán necesarias mayores cantidades del agente activo para producir el mismo efecto que una cantidad más pequeña administrada por vía parenteral. Las combinaciones 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 el que se emplea generalmente con estos otros agentes terapéuticos.

- 50 En una realización preferida, la LCM se administra en cantidades que varían de 1 mg a 100 mg por kilogramo de peso corporal diarios, más preferiblemente en cantidades que varían de 1 mg a 10 mg por kilogramo de peso corporal diarios. Este régimen de dosificación puede ser ajustado por el médico para proporcionar la respuesta terapéutica óptima. Los pacientes que lo necesiten pueden tratarse con unas 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 que lo necesite puede tratarse con unas dosis de un máximo de 6 g/día, más preferiblemente un máximo de 1 g/día, aún más preferiblemente un máximo de 800 mg/día, y lo más preferiblemente un máximo de 600 mg/día. Sin embargo, en algunos casos pueden ser necesarias unas dosis mayores o menores.
- 5 En otra realización preferida, el compuesto (b) de la presente invención se administra en unas cantidades que varían de 100 mg/día a 4 g/día.
- En otra realización preferida, las dosis diarias aumentan hasta que se alcanza una dosis diaria predeterminada, que se mantiene durante el tratamiento posterior.
- 10 En otra realización preferida, pueden administrarse varias dosis divididas a diario. Por ejemplo, pueden administrarse tres dosis diarias, preferiblemente dos dosis diarias. Se prefiere aún más administrar una única dosis diaria.
- En otra realización preferida, puede administrarse una cantidad de LCM que produzca una concentración plasmática de 0,1 a 15 µg/ml (valle) y de 5 a 18,5 µg/ml (pico), calculada como una media a través de una pluralidad de sujetos tratados. Una administración intravenosa en un tratamiento de emergencia pueden producir unos niveles plasmáticos pico de hasta 30 µg/ml.
- 15 Las combinaciones de LCM y el compuesto (b) pueden administrarse de una manera conveniente, tal como mediante vía oral, intravenosa (cuando sean hidrosolubles), intramuscular, intratecal, rectal (por ejemplo, supositorio, gel, líquido, etc.) o subcutánea. Se prefiere la administración oral, rectal y/o intravenosa. En un tratamiento de emergencia se prefiere la administración intravenosa.
- 20 La composición farmacéutica de la presente invención puede prepararse para el régimen de tratamiento descrito anteriormente, en particular para el tratamiento con las dosis descritas anteriormente, para alcanzar unas concentraciones plasmáticas descritas anteriormente, durante periodos de administración y/o vías de administración según se especifican en las realizaciones de la presente invención descritas anteriormente.
- 25 Las combinaciones de compuestos de LCM y el compuesto (b) pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un vehículo comestible asimilable, o pueden encerrarse en cápsulas de gelatina de cubierta dura o blanda, o pueden prensarse en comprimidos, o pueden incorporarse directamente en los alimentos de la dieta. Para la administración terapéutica oral, las combinaciones de LCM y el compuesto (b) pueden incorporarse con excipientes y emplearse en forma de comprimidos ingeribles, comprimidos bucales, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, obleas y similares. Estas composiciones y preparaciones deben contener al menos 1% de LCM. Por supuesto, el porcentaje de las composiciones y las preparaciones puede variar y, de modo conveniente, puede estar entre aproximadamente 5% y aproximadamente 80% del peso de la unidad. La cantidad de las combinaciones de LCM y el compuesto (b) en estas composiciones terapéuticamente útiles debe de ser tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones o preparaciones preferidas según la presente invención
- 30 contienen entre aproximadamente 10 mg y 6 g del compuesto activo de LCM.
- 35 Los comprimidos, trociscos, píldoras, cápsulas y similares también pueden contener lo siguiente: un ligante, 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 algínico y similares; un lubricante, tal como estearato de magnesio; y puede añadirse un agente edulcorante, tal como sacarosa, lactosa o sacarina, o un agente aromatizante, tal como menta, aceite de gualteria o aroma de cereza. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, esta puede contener, además de los materiales de los anteriores tipos, un vehículo líquido.
- 40 Pueden estar presentes diversos otros materiales como revestimientos, u otros que modifiquen de otra manera la forma física de la unidad de dosificación. Por ejemplo, los comprimidos, píldoras o cápsulas pueden estar revestidos con goma laca, azúcar, o ambas. Un jarabe o elixir puede contener los compuestos activos, sacarosa como agente edulcorante, metil- y propil-parabenos como conservantes, un tinte y un aromatizante, tal como aroma de cereza o naranja. Por supuesto, cualquier material empleado en la preparación de cualquier forma de dosificación unitaria 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 las que el ingrediente activo está unido a una resina de intercambio iónico que, opcionalmente, puede estar revestida con un revestimiento de barrera de difusión para modificar las propiedades de liberación de la resina.
- 45 50
- La composición farmacéutica también puede administrarse por vía parenteral o intraperitoneal. También pueden prepararse dispersiones en glicerol, polietilenglicoles líquidos y sus mezclas, y en aceites. Bajo las condiciones normales de conservación y uso, estas preparaciones contienen un conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.
- 55 Las formas farmacéuticas adecuadas para un uso inyectable incluyen disoluciones acuosas estériles (cuando sean hidrosolubles) o dispersiones y polvos estériles para la preparación improvisada de disoluciones o dispersiones



inyectables estériles. En todos los casos, la forma debe ser estéril y debe ser fluida hasta el punto de que pueda inyectarse con facilidad. Debe ser estable bajo las condiciones de fabricación y conservación, y debe evitarse la acción contaminante de microorganismos, tales como bacterias y hongos. El vehículo puede ser un disolvente o un medio de dispersión que contenga, por ejemplo, agua, etanol, poliol (por ejemplo, glicerol, propilenglicol, y polietilenglicol líquido, y similares), sus mezclas adecuadas, y aceites vegetales. Puede mantenerse la fluidez apropiada, por ejemplo, mediante el uso de un revestimiento, tal como lecitina, mediante el mantenimiento del tamaño de partícula requerido en el caso de las dispersiones, y mediante el uso de tensioactivos. La prevención de la acción de los microorganismos puede lograrse con diversos agentes antibacterianos y antifúngicos, por ejemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal y similares. En muchos casos, resultará preferible incluir agentes isotónicos, por ejemplo, azúcares o cloruro de sodio. Puede lograrse la absorción prolongada de las composiciones inyectables mediante el uso en las composiciones de agentes que retrasen la absorción, por ejemplo, monoestearato de aluminio y gelatina.

Se preparan disoluciones inyectables estériles incorporando los compuestos activos en la cantidad requerida en el disolvente apropiado con diversos de los otros ingredientes enumerados anteriormente, según sea necesario, seguido por una esterilización por filtración. En general, 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 el secado al vacío o la liofilización, opcionalmente junto con cualquier otro ingrediente deseado.

Tal como se emplea en la presente, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los disolventes, medios de dispersión, revestimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y que retrasan la absorción para las sustancias farmacéuticas activas según se conoce 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 pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios en las composiciones.

Resulta especialmente ventajoso formular composiciones parenterales en una forma de dosificación unitaria para facilitar la administración y uniformidad de la dosificación. La forma de dosificación unitaria, tal como se emplea en la presente, se refiere a unidades físicamente discretas adecuadas como dosificaciones unitarias para los sujetos mamíferos que se están tratando; cada unidad contiene una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir el efecto terapéutico deseado, en asociación con el vehículo farmacéutico requerido. Los específicos para las nuevas formas de dosificación unitaria de la invención vienen dictados y dependen directamente de (a) las características exclusivas del material activo y el efecto terapéutico concreto que se va a lograr, y (b) las limitaciones inherentes en la técnica de composición, tales como el material activo para el tratamiento de una enfermedad en sujetos vivos que padecen un trastorno de enfermedad en el que la salud del cuerpo está deteriorada, tal como se describe en detalle en la presente.

Los principales ingredientes activos se combinan para una administración conveniente y eficaz en cantidades eficaces con un vehículo farmacéuticamente aceptable adecuado en una forma de dosificación unitaria, tal como se describió anteriormente en la presente. Una forma de dosificación unitaria puede contener, por ejemplo, LCM en cantidades que varían de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 6 g. Expresado en proporciones, el compuesto activo generalmente está presente en de aproximadamente 1 a aproximadamente 750 mg/ml de vehículo. En el caso de composiciones que contienen ingredientes activos suplementarios, las dosificaciones se determinan tomando en cuenta la dosis real y la forma de administración de dichos ingredientes.

Tal como se emplea en la presente, el término "paciente" o "sujeto" se refiere a un animal de sangre caliente, y preferiblemente a mamíferos, tales como, por ejemplo, gatos, perros, caballos, vacas, cerdos, ratones, ratas y primates, que incluyen a los seres humanos. El paciente preferido es un ser humano.

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

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

La presente invención se ilustra más a fondo mediante el siguiente ejemplo, figuras y tablas.

#### **Leyendas de la figura y tablas**

Figura 1: Isoblograma que muestra las interacciones entre la lamotrigina y la lacosamida para tres combinaciones de proporción fija en el modelo de ataques inducidos por 6 Hz en ratones. Los valores de la mediana de la dosis eficaz (ED50) para LTG y LCM se colocan en el eje X e Y, respectivamente. La línea recta que conecta ambos valores de ED50 representa la línea teórica de aditividad para un continuo de diferentes proporciones de dosis fija. Los puntos negros muestran los valores de ED50 mix obtenidos de modo experimental (con unos límites de confianza del 95% como barras de error) para la dosis total, expresados como la proporción de LTG y LCM que

produce un efecto del 50%.

Figura 2: Interacciones entre Valproato y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

Figura 3: Interacciones entre Carbamazepina y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

Figura 4: Interacciones entre Fenitoína y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

5 Figura 5: Interacciones entre Levetiracetam y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

Figura 6: Interacciones entre Topiramato y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

Figura 7: Interacciones entre Gabapentin y Lacosamida (ver detalles en la Figura 1)

Tabla 1: Efectos de la LCM y fármacos antiepilépticos convencionales contra los ataques por 6 Hz en ratones. Los límites de confianza se indican entre paréntesis.

10 Tabla 2: Caracterización isoblográfica de la interacción entre LCM y diversos AED en los ensayos de ataques por 6 Hz en ratones.

15 Tabla 3: Efectos del diversos AED administrado por sí solo y en combinación con lacosamida sobre la coordinación motora en el ensayo de la barra rotatoria en ratones. Los resultados del ensayo de la barra rotatoria se expresan como porcentaje de animales que muestran una alteración en la coordinación motora. Cada grupo consiste en 10 animales. Para el ensayo de cada AED por sí solo a su ED<sub>50</sub>, cada grupo consistió en 20 animales. Se empleó el ensayo exacto de Fisher para las comparaciones estadísticas.

Tabla 4: Resumen de los resultados de la interacción combinada para pares de fármacos anticonvulsivos obtenidos en el modelo de ataques inducidos por 6 Hz en ratones.

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

20 Tabla 6: Perfil de actividad anticonvulsiva y toxicidad mínima de anticonvulsivos prototípicos en ratones y ratas. MES = electrochoque máximo, Sc = subcutáneo, Met = metrazol/quimioconvulsivo, Bic = bicuculina/quimioconvulsivo, Pic = picrotoxina/quimioconvulsivo, AGS = ataques audiogénicos.

### Ejemplo

25 El objetivo de este estudio es investigar las interacciones potenciales entre LCM y los AED convencionales (fenitoína (PHT), carbamazepina (CBZ), valproato (VPA), lamotrigina (LTG) o entre LCM y nuevos AED, topiramato (TPM), gabapentina (GBP) o levetiracetam (LEV) en el modelo de ataques por 6 Hz en ratones utilizando el análisis isoblográfico. Según Deckers *et al.* (2000), se considera que un método isoblográfico empleado para evaluar las interacciones entre AED es el método óptimo para detectar sinergia, aditividad o antagonismo entre AED en modelos animales de epilepsia. Los efectos adversos de estas combinaciones se evaluaron en el ensayo de la barra rotatoria.

### Animales

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

### Fármacos

40 Se emplearon los siguientes AED en este estudio: LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP donados 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).

45 Se prepararon disoluciones de fármaco frescas improvisadas cada día del experimento. Estos momentos de pretratamiento antes de ensayar los AED se basan en la información sobre su actividad biológica que aparece en la bibliografía (Barton *et al.*, 2001; Luszczki *et al.*, 2006).

## Ensayo de los ataques por 6 Hz

Se indujeron ataques "psicomotores" mediante estimulación corneal (6 Hz, 32 mA, anchura del pulso rectangular 0,2 ms, duración 3 s) empleando un estimulador Graass S48 (Barton *et al.*, 2001).

5 En el momento de la administración del fármaco se aplicó una gota de tetracaína al 0,5% en los ojos de todos los animales. Antes de colocar los electrodos corneales se aplicó una gota de disolución salina al 0,9% en los ojos. Los animales fueron inmovilizados de forma manual e inmediatamente se les liberó después de la estimulación y se observó la presencia o la ausencia de actividad de ataques, que se caracteriza por aturdimiento, contracciones de tipo clonus en las extremidades anteriores de las vibrisas y cola vertical. Se definió la protección como la ausencia de ataques (Barton *et al.*, 2001). En los grupos control (con inyección de vehículo), todos los animales mostraron ataques. Se determinó la eficacia protectora de los AED como su capacidad para proteger 50% de los ratones contra los ataques por 6 Hz y se expresa como los respectivos valores de la mediana de la dosis eficaz (ED50). Para evaluar cada valor de ED50, al menos cuatro grupos de 10 ratones, después de recibir dosis progresivas de un AED, fueron expuestos a un ataque por 6 Hz. Los valores de ED50 (con unos límites de confianza del 95%) se calcularon mediante análisis de la función probit mediante ordenador (Litchfield, Wilcoxon, 1949) y después se transformaron en la media de los errores estándar (SEM).

## Ensayo de la barra rotatoria

20 Se cuantificó la función motora alterada mediante el ensayo de la barra rotatoria en ratones según Dunham y Miya (1957). El ensayo de la barra rotatoria se realizó utilizando una barra con un diámetro de 3 cm, que rota a una velocidad constante de 6 rpm. En este ensayo, un déficit neurológico agudo (efectos adversos producidos por los AED) viene indicado por la incapacidad de los animales para mantener el equilibrio durante al menos 120 s sobre la barra rotatoria. La proporción de dosis evaluada en este modelo siempre fue de 1:1. Para la comparación, cada AED se ensayó por sí solo a su ED50 y 50% de su ED50 en el modelo de 6 Hz.

## Análisis de los datos

25 Los análisis isoblográficos se basan en una comparación de las dosis de fármacos equieficaces. En el presente estudio, se evaluaron las interacciones entre fármacos, con respecto a su eficacia anticonvulsiva contra el ensayo de los ataques por 6 Hz de modo isoblográfico según el procedimiento elaborado por Tallarida (1992); Porreca *et al.* (1990); Luszczycki *et al.* (2006). Se determinó la ED experimental (ED<sub>mix</sub>) y teórica aditiva (ED<sub>add</sub>) a partir de las curvas de dosis-respuesta de fármacos combinados (Tallarida *et al.*, 1997). La ED50 se define como la dosis de un fármaco que protege 50% de los animales contra los ataques inducidos por 6 Hz. La ED50<sub>mix</sub> es una dosis total determinada de modo experimental de la mezcla de dos fármacos componentes, que se administra en una combinación de proporción fija suficiente para un efecto protector del 50%. A la inversa, la ED50<sub>add</sub> representa una dosis aditiva total de dos fármacos (calculada a partir de la línea de aditividad), que proporciona, en teoría, una protección del 50% contra los ataques. Los respectivos límites de confianza del 95% de ED<sub>mix</sub> se calcularon según Litchfield y Wilcoxon (1949), y los de ED<sub>add</sub> según Tallarida y Murray (1987), y después se transformaron en SEM, según un procedimiento descrito en detalle por Luszczycki, *et al.* (2003).

40 Para calcular los tipos de interacciones, se estudiaron tres proporciones de dosis fija de los fármacos, a saber, 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 los isobolos representando gráficamente los puntos que reflejan las dosis respectivas de LCM (sobre el eje Y) y las dosis de un AED sobre el eje X. La línea recta que conecta los valores de ED50 para los dos fármacos ensayados administrados por sí solos contra los ataques inducidos por 6 Hz representa el isobolo teórico para la aditividad. Si los puntos de datos determinados de modo experimental, que reflejan las combinaciones de diversas proporciones fijas, se encuentran sobre esta línea, los efectos del fármaco son aditivos (no hay interacción). Si los puntos se encuentran significativamente por debajo de la línea aditiva, los dos fármacos componentes actúan de modo sinérgico. A la inversa, el antagonismo puede reconocerse si estos puntos se localizan por debajo del isobolo aditivo.

45 Además, se calcula un índice de interacción para diversas combinaciones de proporción fija de dos AED en el ensayo de 6 Hz como una proporción de ED50<sub>mix</sub>/ED50<sub>add</sub>. Esta proporción parece ser un buen descriptor de la potencia de la interacción entre dos AED en análisis isoblográficos (Luszczycki *et al.*, 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida *et al.*, 1999; Tallarida, 2001, 2002). 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 antagonista, y si el índice se encuentra entre ambos valores, esto indica una interacción puramente aditiva (Luszczycki *et al.*, 2003; Kerry *et al.*, 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

55 Puede calcularse un índice protector (PI) dividiendo una TD50 dada, obtenida en el ensayo de la barra rotatoria, entre la respectiva ED50 determinada en el ensayo de ataques por 6 Hz. El PI se considera un margen de seguridad satisfactorio entre la dosis de AED y la dosis de AED que ejerce efectos secundarios sedantes, atáxicos u otros efectos secundarios 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.* (1991), 9:1-10).

Un índice de beneficio (BI) se define como un cociente de PI<sub>mix</sub> y PI<sub>add</sub> de las respectivas combinaciones de

proporción fija, obtenido directamente del análisis isoblográfico. El  $PI_{mix}$  es un índice protector determinado de modo experimental, y  $PI_{add}$  es un índice protector calculado de modo teórico a partir de las líneas de aditividad en el ensayo de los ataques por 6 Hz y el ensayo de la barra rotatoria. El BI calcula, de modo inequívoco, las ventajas de la combinación de dos fármacos aplicados en diversas combinaciones de proporción fija. Además, el BI puede proporcionar la base racional para combinar los respectivos AED en la práctica clínica si su valor es  $> 1,3$ , mientras que  $BI < 0,7$  indica unas combinaciones desfavorables de AED (Luszczki J.J., Borowicz K.K., Swiader M., Czuczwar S.J., Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-499).

## RESULTADOS

### 10 1. Efectos anticonvulsivos de los AED contra los ataques inducidos por 6 Hz en ratones

Todos los AED estudiados (LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP) producen efectos anticonvulsivos dependientes de la dosis contra los ataques por 6 Hz en ratones. Los valores de ED50 para los fármacos administrados por sí solos se presentan en la tabla 1. Entre los fármacos, la lacosamida mostró la potencia mayor (es decir, la ED50 menor).

### 15 2. Análisis isoblográfico de las interacciones entre LCM y numerosos AED en el modelo de ataques por 6 Hz

Basándose en los valores de ED50 determinados para cada AED de modo individual, se calculó una ED50 aditiva teórica para las mezclas de fármacos (valores de ED50add) para tres proporciones fijas (1:3, 1:1 y 3:1). Después se determinaron los valores de ED50mix experimentales para las mismas combinaciones de proporción fija en el ensayo de los ataques por 6 Hz (tabla 2). El análisis isoblográfico demostraba interacciones entre LCM+PHT (Figura 4) y LCM+VPA (Figura 2) en todas las combinaciones de proporciones fijas (un efecto sinérgico no significativo, ya que la ED50mezcla solo es ligeramente más pequeña que la ED50add. Las combinaciones de LCM con LTG (Figura 1), TPM (Figura 6) y GBP (Figura 7) ejercen interacciones aditivas para dosis bajas del ensayo AED combinado con dosis altas de LCM (i.e. a una proporción fija de 1:3). Para las proporciones 1:1 se observaron efectos sinérgicos entre LCM y LTG, TPM o GBP, respectivamente. De forma similar, se apreciaron interacciones sinérgicas para dosis altas de LTG, TPM o GBP, respectivamente, combinadas con una dosis baja de LCM (i.e. proporción fija de 3:1; Tabla 2). La interacción entre LCM+CBZ (Figura 3) y LCM+LEV (Figura 5) era sinérgica en todas las proporciones (tabla 2), puesto que los índices de interacción para estas combinaciones fueron menores que 0,7 (tabla 2).

### 3. Ensayo de la barra rotatoria

30 En la tabla 3 se muestran los resultados detallados. La LCM coadministrada con otros AED en la proporción de dosis de 1:1 en ningún caso produjo una alteración significativa de la actuación motora en ratones.

La tabla 4 resume el tipo de interacciones observadas entre 7 pares de fármacos con respecto al ensayo de ataques inducidos por 6 Hz.

## ANÁLISIS

35 Este estudio demuestra que LCM protege totalmente a los ratones de los ataques psicomotores por 6 Hz con una ED50 de 10,1 mg/kg. Esta dosis se corresponde bien con la ED50 determinada (9,9 mg/kg) en el programa de selección de fármacos anticonvulsivos de NINDS, pero es 2-3 veces mayor que la ED50 necesaria para la protección frente al ataque por electrochoque máximo en ratones y ratas (Stoehr *et al.*, presentado). Además, el efecto antiataque de diversos AED (LTG, CBZ, PHT, TPM, GBP; Tabla 1) ocurría a dosis significativamente mayores que las necesitadas para la supresión de los ataques en el ensayo MES obtenido en otros estudios. En general, los datos de los inventores están de acuerdo con los indicados por Barton *et al.* (2001). La lacosamida es el fármaco con la mayor potencia en este modelo, cuando se compara con los otros AED ensayados. Por contraste con los moduladores del canal de sodio fenitoína, lamotrigina y carbamazepina, no altera la actuación en la barra rotatoria en dosis farmacológicas.

45 El ensayo de 6 Hz se considera un modelo para el tratamiento de ataques resistentes, por ejemplo, debido a la observación de que LEV proporciona protección completa en este modelo, a pesar de ser inactivo en una diversidad de otros modelos (Gower *et al.*, 1993; Klitgaard *et al.*, 1998; Loscher, Honack, 1993; Patsalos, 2004). Los datos de los inventores confirman las diferencias en el perfil farmacológico de los modelos de ataque por electrochoque máximo y de ataques por 6 Hz. Barton *et al.* (2001) emplean el gen temprano inmediato c-Fos como marcador de la activación neuronal inducida por ataques, y demuestran que los ataques inducidos por 6 Hz producen un patrón claramente diferente de activación neuronal que el observado después de ataques inducidos por un electrochoque máximo o PTZ. Duncan y Kohn (2004) demuestran, empleando la técnica de 2-desoxiglucosa, que este patrón específico de activación neuronal es atenuado por la lacosamida, mientras que el fármaco no tiene efecto sobre los patrones basales.

55 El análisis isoblográfico reveló que LCM actúa de modo sinérgico con LEV y CBZ en todas las proporciones fijas examinadas. LTG, TPM, y GBP en combinación con LCM (a las proporciones fijas de 1:1 y 3:1) se asociaron de

forma similar con interacciones sinérgicas y mostraron tendencia a interacciones sinérgicas a las proporciones fijas de 1:3 (Figura 1, Figura 6 y Figura 7). Adicionalmente, se encontró que las interacciones entre LCM y VPA o PHT eran aditivas para la protección frente a ataques inducidos por 6 Hz (Figura 2, Figura 4).

5 Ninguna de las combinaciones de fármacos estudiada muestra efectos infraaditivos (antagonismo entre fármacos para una eficacia antiataques) ni potenciación de las toxicidades. En ninguno de los casos en que se produjo una potenciación de las actividades antiataques se produjo también potenciación de neurotoxicidades agudas. Por supuesto, esto es una interacción deseable para cualquier combinación de fármacos, puesto que el resultado es un mayor margen de seguridad.

10 Es de interés señalar que en general una combinación de lacosamida a baja dosis con una dosis elevada de otro AED proporcionaba niveles más altos de sinergismo y viceversa. Esto y el hecho de que la lacosamida actuaba al menos aditivamente con todos los otros AED ensayados lo hace un fármaco de tratamiento supletorio ideal para la terapia de tratamiento de ataques resistentes.

15 Los inventores pueden sugerir que existe algún mecanismo que subyace a los diferentes tipos de interacciones observadas entre LCM y otros AED. En primer lugar, se pueden excluir los efectos farmacocinéticos como razón para los efectos aditivos o sinérgicos, aunque no se han determinado los niveles plasmáticos de los AED. La LCM no inhibe ni induce a una gran diversidad de enzimas metabolizantes de fármacos, ni es metabolizada en un grado significativo por ninguna de ellas. Además, los análisis farmacocinéticos de poblaciones clínicas no proporcionan pruebas de ningún efecto de la LCM sobre los niveles plasmáticos de los AED o viceversa. Así, las interacciones que se encuentran en el presente estudio son de naturaleza puramente farmacodinámica.

20 Los mecanismos de acción que subyacen a la naturaleza de la interacción sinérgica o aditiva entre LCM y AED ensayados son desconocidos. Según Deckers *et al.* (2000), es probable que se produzcan interacciones sinérgicas entre fármacos con diferentes mecanismos de acción, y puede esperarse aditividad en fármacos que comparten mecanismos similares.

25 Para el análisis de la actividad adversa en el ensayo de la barra rotatoria, puede postularse que las combinaciones que muestran una aditividad o sinergia clara en el ensayo de los ataques por 6 Hz no se asocian con la alteración de la coordinación motora en ratones.

30 Debe enfatizarse que la proporción de dosis puede ser crítica para el resultado final del tipo de interacción entre AED. Esto resulta evidente a partir del presente resultado, porque en algunas proporciones de dosis, las interacciones simplemente fueron aditivas (por ejemplo, LCM+GBP, 1:3), y en otras proporciones de dosis fueron terapéuticamente sinérgicas. Los resultados de otros estudios también apuntan a este problema (Gordon *et al.*, 1993; Borowicz *et al.*, 2000). Por ejemplo, Borowicz *et al.* (2002), mediante el uso del ensayo del ataque por electrochoque máximo en ratones, han observado que GBP en combinación con CBZ muestra una interacción aditiva a una proporción de dosis de 1:1, pero para muchos otros se producen interacciones sinérgicas muy significativas. Desde este punto de vista, esto debe ser considerado por los médicos cuando introduzcan combinaciones de fármacos en pacientes con epilepsia.

35 En teoría, una combinación de fármacos que muestra solo aditividad para acciones anticonvulsivas, pero sin efectos secundarios o efectos mínimos, también resulta pertinente desde el punto de vista clínico (Luszczki *et al.*, 2003), puesto que las combinaciones de dosis bajas pueden proporcionar el mismo efecto antiataques, a la par de tener menos efectos secundarios.

40 Se concluye que la LCM muestra un efecto sinérgico junto con un AED del compuesto (b) como se describe en la presente memoria en la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos.

### Referencias bibliográficas

- Barton, M.E., Klein, B.D., Wolf, H.H., White, H.S., Pharmacological characterization of the 6 Hz psychomotor seizure model of partial epilepsy, *Epilepsy Res.*, 47 (2001), pp. 217-227.
- 45 Berenbaum, M.C., What is synergy? *Pharmacol Rev*, 41 (1989), pp. 93-141.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Fifth Eilat Conference (EILAT V), *Epilepsy Research*, 43 (2001), pp. 11-58.
- Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Loiseau, P., Perucca, E., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Sixth Eilat Conference (EILAT VI), *Epilepsy Research*, 51 (2002), pp. 31-71.
- 50 Bialer, M., Johannessen, S.I., Kupferberg, H.J., Levy, R.H., Perucca, E., Torbjorn, T., Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh Eilat Conference (EILAT VII), *Epilepsy Research*, 61 (2004), pp. 1-48.
- Borowicz, K.K., Kleinrok, Z., Czuczwar, S.J., The AMPA/kainate receptor antagonist, LY 300164, increases the anticonvulsant effects of diazepam, *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* (2000), 361:629-635.

- Borowicz, K.K., Swiader, M., Luszczki, J., Czuczwar, S.J., Effect of gabapentin on the anticonvulsant activity of antiepileptic drugs against electroconvulsions in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 43 (2002), pp. 956-963.
- Bourgeois, B.F.D., Anticonvulsant potency and neurotoxicity of valproate alone and in combination with carbamazepine and phenobarbital, *Clin. Neuropharmacol.* (1988), 11:348-359.
- 5 Bourgeois, B.F.D., Wad, N., Combined administration of carbamazepine and phenobarbital: effect on anticonvulsant activity and neurotoxicity, *Epilepsia* (1988), 29:482-487.
- Brodie, M.J., Do we need any more new antiepileptic drugs?, *Epilepsy Res.*, 45 (2001), 3-6.
- Deckers, C.L.P., Czuczwar, S.J., Hekster, Y.A., *et al.*, Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the 5 evidence reviewed, *Epilepsia*, 41 (2000), pp. 1364-1374.
- 10 Dunham, N.W., Miya, T.S., A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice, *J. Am. Pharm. Assoc.*, 46 (1957), pp. 208-209.
- Gower, A.J., Noyer, M., Verloes, R., *et al.*, Ucb L059, a novel anticonvulsant drug: pharmacological profile in animals, *Eur. J. Pharmacol.*, 222 (1992), pp. 193-203; erratas publicadas en: *Eur. J. Pharmacol.* (1993), 230:389.
- Hovinga, C.A., Erloramide Schwarz Pharma, *IDrugs*, 6 (supl. 5, 2003).
- 15 Kerry, D.W., Hamilton-Miller, J.M.T., Brumfitt, W., Trimethoprim and rifampicin: in vitro activities separately and in combination, *J. Antimicrob. Chemother* (1975), 1:417-427.
- Klitgaard, H., Matagne, A., Gobert, J., *et al.*, Evidence for a unique profile of levetiracetam in rodent models of seizures and epilepsy, *Eur. J. Pharmacol.*, 353 (1998), pp. 191-206.
- Kramer, G., The limitations of antiepileptic drug monotherapy. *Epilepsia*, 38 (supl. 5, 1997), S9-S13.
- 20 Litchfield, J.T., Wilcoxon, F., A simplified method of evaluating dose-effect experiments, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 96 (1949), pp. 99-113.
- Loiseau, P., Do we need novel anti-epileptic drugs?, *Br. J. Clin. Pract.*, 42 (1988) 2-3.
- Löscher, W., Hönack, D., Profile of ucb L059, a novel anticonvulsant drug, in models of partial and generalized epilepsy in mice and rats, *Eur. J. Pharmacol.*, 232 (1993), pp. 147-158.
- 25 Löscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res.* (1991), 9:1-10.
- Luszczki, J.J., Andres, M.M., Czuczwar, P., Cioczek-Czuczwar, A., Ratnaraj, N., Patsalos, P.N. y Czuczwar S.J., Pharmacodynamic and pharmacokinetic characterization of interactions between Levetiracetam and numerous antiepileptic drugs in the mouse maximal electroshock seizure model: an isobolographical analysis, *Epilepsia*, 47 (2006), pp. 10-20.
- 30 Luszczki, J.J., Czuczwar, M., Kis, J., Krysa, J., Pasztelan, I., Swiader, M. y Czuczwar, S.J., Interactions of lamotrigine with topiramate and first-generation antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia*, 44 (8), (2003) pp. 1003-1013.
- Luszczki J.J., Borowicz K.K., Swiader M., Czuczwar S.J., Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-499.
- 35 Luszczki, J.J., Czuczwar, S.J., Isobolographic and subthreshold methods in the detection of interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptics - a comparative study, *Epilepsy Res.*, 56 (2003), pp. 27-42.
- Patsalos, P.N., Levetiracetam: pharmacology and therapeutics in the treatment of epilepsy and other neurological conditions, *Rev Contemp. Pharmacother.*, 13 (2004), pp. 1-168.
- 40 Porreca, F., Jiang, Q., Tallarida, R.J., Modulation of morphine antinociception by peripheral [Leu5] enkephalin: a synergistic interaction, *Eur. J. Pharmacol.*, 179 (1990), pp. 463-468.
- Sander, J.W.A.S. y Shorvon, S.D., Incidence and prevalence studies in epilepsy and their methodological problems: a review, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 50 (1987) 829-839.
- 45 Schmidt, D. y Morselli, P.L. (eds.), *Intractable Epilepsy: Experimental and Clinical Aspects*, Raven Press, Nueva York, NY (1986).
- Tallarida, R.J., Statistical analysis of drug combinations for synergism, *Pain* (1992), 49:93-97.

Tallarida, R.J., Stone, D.J., McCary, J.D., *et al.*, Response surface analysis of synergism between morphine and clonidine, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* (1999), 289:8-13.

Tallarida, R.J., Stone, D.J., Raffa, R.B., Efficient designs for studying synergistic drug combinations, *Life Sci.* (1997), 61:PL417-425.

5 Tallarida, R.J., The interaction index: a measure of drug synergism, *Pain* (2002), 98:163-168.

Warner, T., Patsalos, P.N., Pevett, M., *et al.*, Lamotrigine-induced carbamazepine toxicity: an interaction with carbamazepine-10,11-s epoxide, *Epilepsy Res.* (1992), 11:147-150.

## REIVINDICACIONES

- 1.- Una composición farmacéutica para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, que comprende (a) lacosamida, o una sal de la misma farmacéuticamente aceptable, y (b) un compuesto adicional para la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos, opcionalmente junto con un vehículo, diluyente y/o adyuvante farmacéuticamente aceptable, en donde el compuesto adicional (b) se selecciona de lamotrigina, brivaracetam, topiramato, gabapentina y levetiracetam, en donde
- 5 (i) la lamotrigina y la lacosamida están presentes en la composición en una proporción fija de lamotrigina:lacosamida de 1:3 a 3:1,
- (ii) el brivaracetam y la lacosamida están presentes en la composición en una proporción fija de brivaracetam:lacosamida de 1:3 a 6:1,
- 10 (iii) el topiramato y la lacosamida están presentes en la composición en una proporción fija de topiramato:lacosamida de 1:1 a 6:1,
- (iv) la gabapentina y la lacosamida están presentes en la composición en una proporción fija de gabapentina:lacosamida de 1:1 a 3:1, o
- 15 (v) el levetiracetam y la lacosamida están presentes en la composición en una proporción fija de levetiracetam:lacosamida de 1:3 a 6:1
- en donde las proporciones de dosis fijas se calculan sobre los valores de ED<sub>50</sub> de los compuestos individuales (a) y (b), y en donde (a) la lacosamida y el compuesto (b) se pueden formular en una forma de dosificación unitaria o pueden formularse en formas de dosificación separadas, formas de dosificación separadas que se pueden administrar simultáneamente y/o subsecuentemente, y se envasan conjuntamente o se presentan conjuntamente en envases separados.
- 20 en donde las proporciones de dosis fijas se calculan sobre los valores de ED<sub>50</sub> de los compuestos individuales (a) y (b), y en donde (a) la lacosamida y el compuesto (b) se pueden formular en una forma de dosificación unitaria o pueden formularse en formas de dosificación separadas, formas de dosificación separadas que se pueden administrar simultáneamente y/o subsecuentemente, y se envasan conjuntamente o se presentan conjuntamente en envases separados.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde los compuestos individuales (a) y (b) en la composición respectiva tienen un efecto sinérgico en la prevención, el alivio y/o el tratamiento de ataques epilépticos en comparación con el efecto de los compuestos (a) o (b) solos, en donde el efecto sinérgico se define como un valor del índice de interacción  $\alpha$  de la composición de hasta 0,7, en donde  $\alpha > 0$ .
- 25 3. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición farmacéutica comprende una forma de dosificación unitaria.
4. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores en donde la composición farmacéutica comprende dos o más preparaciones diferentes que se envasan conjuntamente en un único recipiente o en una pluralidad de recipientes dentro de un envase exterior único.
- 30 5. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el compuesto (b) es lamotrigina presente en la composición en una proporción fija de lamotrigina: lacosamida de 1:1 a 3:1 calculado sobre los valores de ED<sub>50</sub> de los compuestos individuales (a) y (b).
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el compuesto (b) es brivaracetam presente en la composición en una proporción de dosis fija de brivaracetam: lacosamida de 3:1 a 1:3 calculado sobre los valores de ED<sub>50</sub> de los compuestos individuales (a) y (b).
- 35 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde el compuesto (b) es topiramato presente en la composición en una proporción de dosis fija de topiramato: lacosamida de 1:1 a 3:1 calculado sobre los valores ED<sub>50</sub> de los compuestos individuales (a) y (b).
- 40 8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para administración oral o intravenosa.
9. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende (a) lacosamida y (b) lamotrigina y/o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en donde la composición se prepara para el tratamiento con lacosamida a una dosis de al menos 100 mg/día a un máximo de 600 mg/día, y la lamotrigina y/o la sal de la misma farmacéuticamente aceptable a una dosis de al menos 100 mg/día hasta 400 mg/día.
- 45 10. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende (a) lacosamida y (b) topiramato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde la composición se prepara para el tratamiento con lacosamida a una dosis de al menos 100 mg/día y a un máximo de 600 mg/día, y topiramato y/o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo a una dosis de al menos 200 mg/día hasta 400 mg/día.



Figura 1

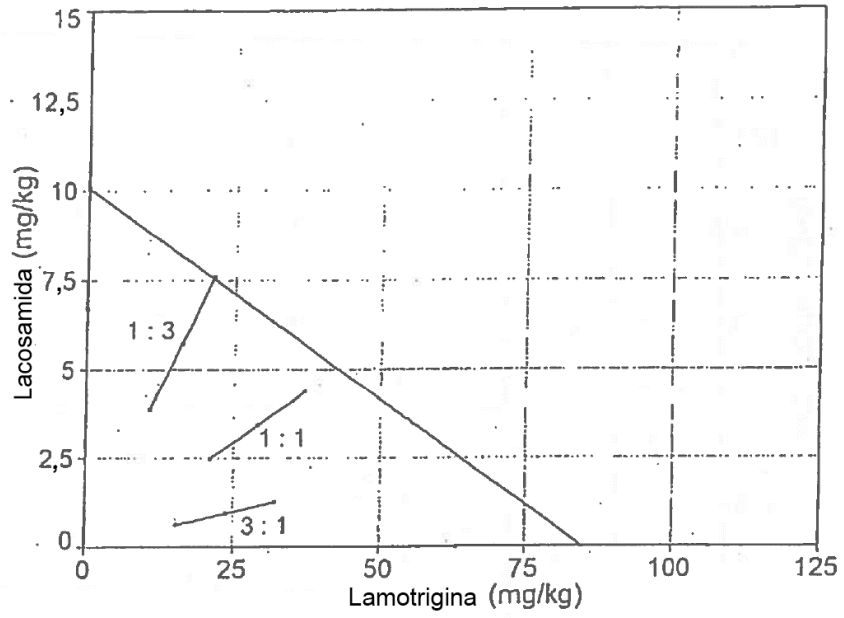


Figura 2

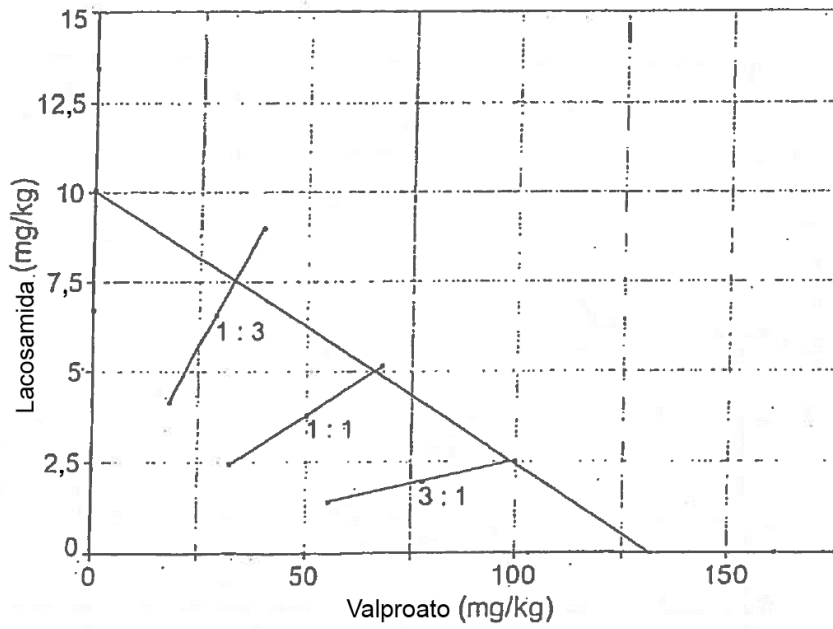


Figura 3

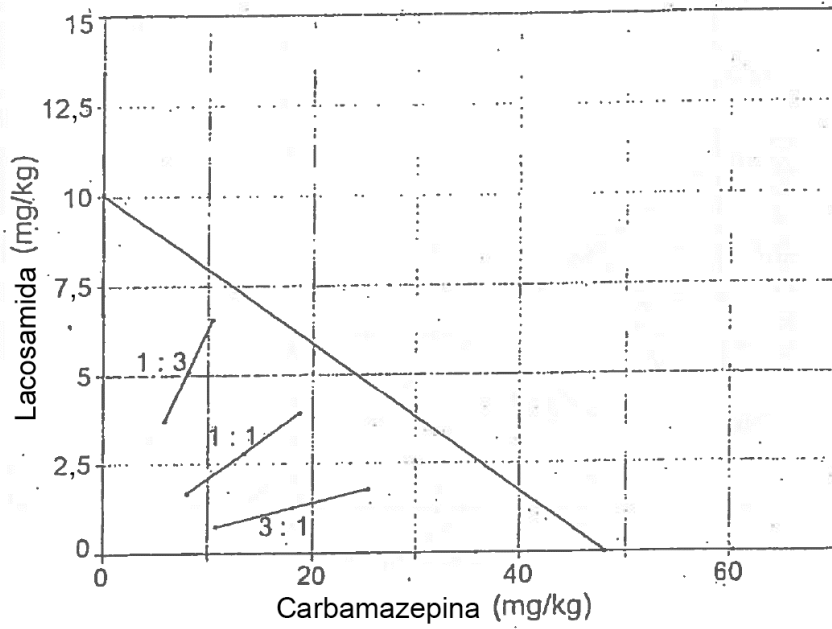


Figura 4

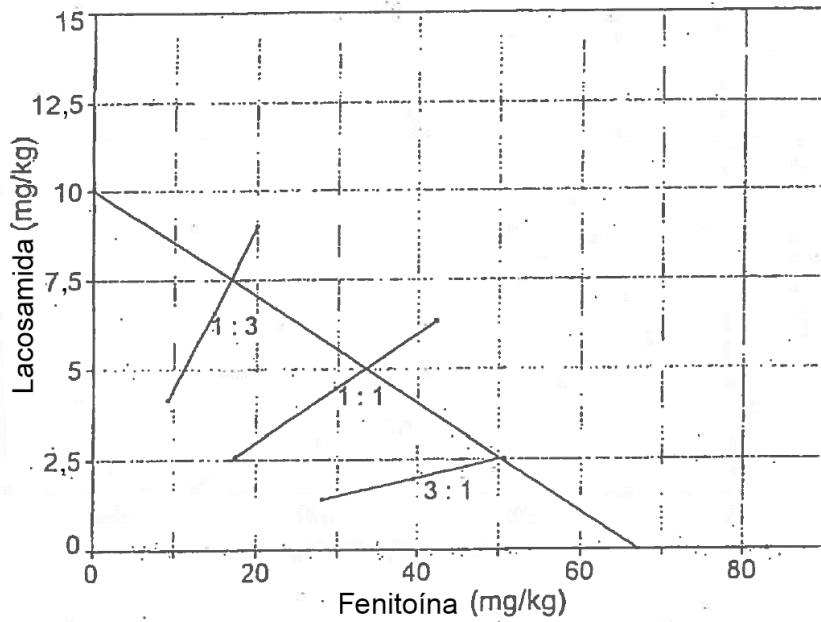


Figura 5

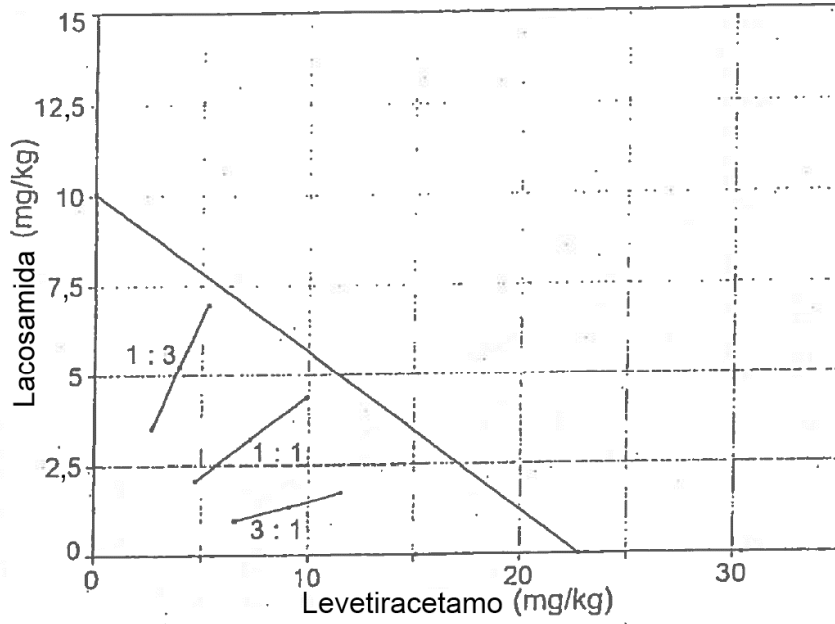


Figura 6

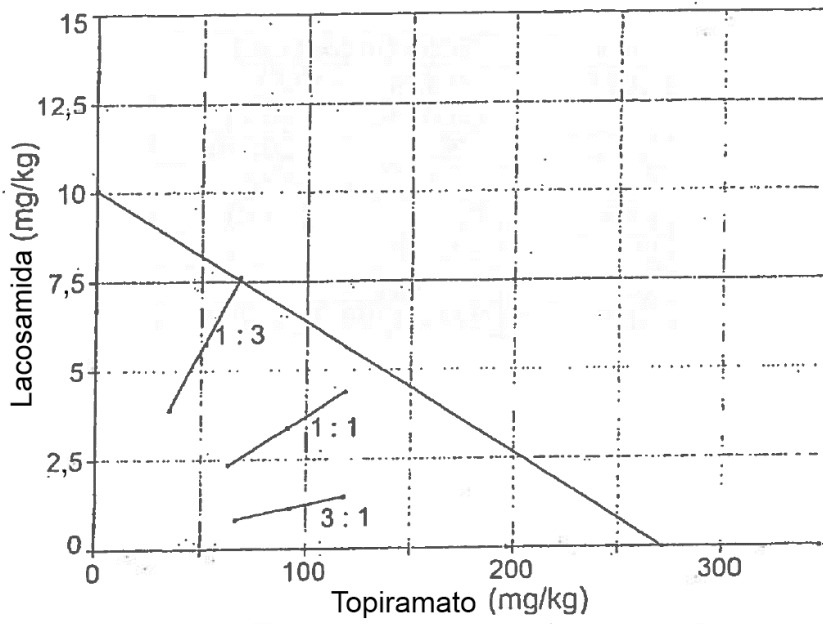


Figura 7

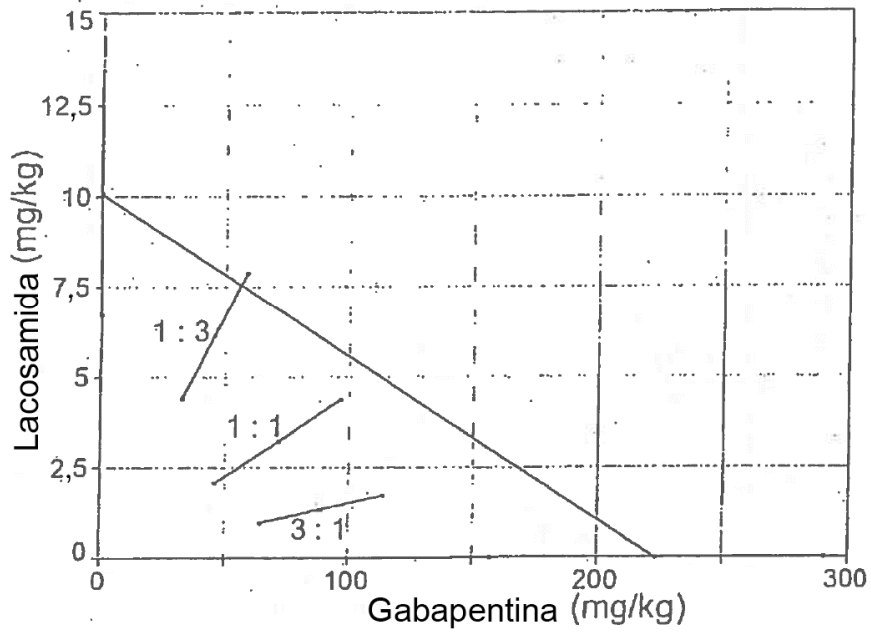


Tabla 1:

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)
PHT	67,0 (39,6 – 111,6)
LEV	22,8 (9,97 – 48,74)
TPM	271,7 (143,0 – 493,0)
GBP	224,0 (108,0 – 428,0)

Tabla 2:

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

**Tabla 3:**

Tratamiento (mg/kg i.p.)	Ratones afectados (%)
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:**

	<b>1 : 3</b>	<b>1 : 1</b>	<b>3 : 1</b>
<b>LTG + LCM</b>	sinergia tendencia	sinergia	sinergia
<b>VPA + LCM</b>	aditividad	sinergia tendencia	sinergia tendencia
<b>CBZ + LCM</b>	sinergia	sinergia	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, vía	Ensayo	Tiempo del ensayo (h)	ED50 (mg/kg)	C.I. 95%	P.I. <sup>a</sup>
Ratones, i.p.	Barra rotatoria	0,25	26,8 <sup>b</sup>	25,5-28,0	--
	AGS Frings	0,5	0,63	0,37-0,99	43 <sup>c</sup>
	MES	0,5	4,46	3,72-5,46	6,0
	Met sc	0,25	>25		<1
	Bic sc	1	>50		<0,5
	Pic sc	1	>30		
Ratas, p.o.	MMI <sup>d</sup>	--e	>500 <sup>b</sup>		--
	MES	0,5	3,90	2,58-6,20	>128
	Met sc	0,5	>250		

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

<sup>b</sup> Mediana de la dosis tóxica (TD50)

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

<sup>d</sup> Alteración motora mínima

<sup>e</sup> Ensayado a 1/4 a lo largo de 24 h

Tabla 6:

Perfil de actividad anticonvulsivante y toxicidad mínima de anticonvulsivantes prototipo en ratones y ratas

Sustancia	Ratón, i.p.							Rata, p.o.	
	TD50	MES	sc/Mal	sc/Ed	sc/Pe	AGS	TD50	TD50 o ED50 (mg/kg) y P.I. <sup>a</sup>	MES
ácido valproico	493 (412-571)	287 (237-359) P.I. 1,7	205 (170-249) P.I. 2,3	437 (369-563) P.I. 1,1	311 (203-438) P.I. 1,6	155 (110-216) P.I. 3,1	859 (719-1148)	355 (332-441) P.I. 2,2	629 (469-885) P.I. 1,4
felbamato	916 (590-1034)	50,1 (35,9-61,7) P.I. 1,6	148 (121-171) P.I. 5,5	>300	156 (122-202) P.I. 5,2	10,0 (8,19-12,0) P.I. 8,2	>3000	47,8 (41,0-57,3) P.I. >6,3	236 (153-549) P.I. >1,3
fenitoína	42,8 (35,4-47,5)	6,46 (5,85-7,24) P.I. 6,6	>50	>50	>50	3,88 (2,87-5,50) P.I. 1,1	>500	23,2 (21,4-25,4) P.I. >2,2	>250
lamotrigina	46,0 (36,7-57,7)	7,2 (6,1-8,45) P.I. 6,7	>60	>50	>50	2,39 (1,62-3,38) P.I. 2,0	325 (259-419)	3,21 (2,9-3,89) P.I. 10,1	>250
carbamazepina	47,8 (39,2-59,2)	9,85 (8,77-10,7) P.I. 4,9	>50	>50	28,9 (23,9-41,6) P.I. 1,7	11,2 (7,73-16,2) P.I. 4,3	381 (319-462)	3,57 (2,41-4,72) P.I. 10,1	>250
gabapentina	>500	78,2 (48,6-127) P.I. >6,4	47,5 (17,9-95,2) P.I. >1,1	>500	>500	91,1 (61,8-129) P.I. >5,5	52,4 (35,2-76,2)	9,13 (4,63-14,4) P.I. 5,7	>100
etosuximida	923 (275-379)	>350	129 (101-163) P.I. 2,5	365 (284-483) P.I. 0,9	211 (170-238) P.I. 1,53	328 (263-407) P.I. 1,0	>500	>250	264,2 (160-264) P.I. >2,5
cónazepam	0,27 (0,14-0,43)	23,9 (15,4-31,7) P.I. 0,61	0,017 (0,012-0,025) P.I. 1,6	0,009 (0,005-0,012) P.I. 0,4	0,05 (0,03-0,07) P.I. 5,4	0,10 (0,09-0,11) P.I. 2,7	1,99 (1,71-2,32)	2,41 (1,95-2,81) P.I. 0,6	0,77 (0,29-1,52) P.I. 2,6

( ) intervalo de confianza 95%

<sup>a</sup> índice de protección = TD50/ED50