

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 747 993**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/4015** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.05.2016 PCT/US2016/033567**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.12.2016 WO16191288**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.05.2016 E 16728462 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2019 EP 3297611**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam**

30 Prioridad:

**22.05.2015 US 201562165812 P**

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

**12.03.2020**

73 Titular/es:

**AGENEBIO, INC. (100.0%)  
1101 E. 33rd Street, Suite C310  
Baltimore, Maryland 21218, US**

72 Inventor/es:

**GALLAGHER, MICHELA;  
ROSENZWEIG-LIPSON, SHARON;  
MELSOPP, ELSIE y  
JAMES, JACK, LAWRENCE**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 747 993 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**

Composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam

- 5 La presente solicitud reivindica la prioridad y el beneficio de la Solicitud de Patente Provisional de los EE.UU. 62/165.812, presentada el 22 de mayo de 2015 y de la Solicitud de Patente no Provisional de los EE.UU. 15/160.424, presentada el 20 de mayo de 2016.

**Campo de la invención**

- 10 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam novedosas y a preparaciones y caracterizaciones de las mismas. La presente invención se refiere además al uso de estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam para el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o esté en riesgo de necesitarlo.

**Antecedentes de la invención**

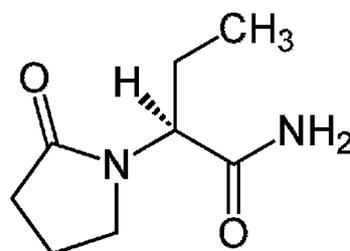
- 20 La capacidad cognitiva puede disminuir como consecuencia normal del envejecimiento o como consecuencia de un trastorno del SNC.

- 25 Por ejemplo, una población significativa de adultos ancianos experimenta un declive en la capacidad cognitiva que supera lo que es típico en el envejecimiento normal. Dicha pérdida de la función cognitiva relacionada con la edad se caracteriza clínicamente por una pérdida progresiva de la memoria, la cognición, el razonamiento y el juicio. El deterioro cognitivo leve (DCL), el deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), el declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE) o grupos clínicos similares se encuentran entre los relacionados con dicha pérdida de la función cognitiva relacionada con la edad. De acuerdo con algunas estimaciones, existen más de 16 millones de personas con DMAE solamente en los EE.UU. (Barker et al., 1995) y se estima que el DCL afecta a 5,5-7 millones en los EE.UU. a partir de los 65 años de edad (Plassman et al., 2008).

- 30 El deterioro cognitivo también se asocia a otros trastornos del sistema nervioso central (SNC), tales como demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), EA prodrómica, trastorno por estrés postraumático (TEPT), esquizofrenia, trastorno bipolar (por ejemplo, manía), esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, retraso mental, enfermedad de Parkinson (EP), autismo, comportamiento compulsivo y adicción a sustancias.

- 35 Existe, por tanto, la necesidad de un tratamiento eficaz del deterioro cognitivo asociado a trastornos del sistema nervioso central (SNC) y de mejorar la función cognitiva en pacientes diagnosticados, por ejemplo, con deterioro cognitivo relacionado con la edad, DCL, DCL amnésico, DMAE, DCRE, demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), EA prodrómica, trastorno por estrés postraumático (TEPT), esquizofrenia, trastorno bipolar (por ejemplo, manía), esclerosis lateral amiotrófica, deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, retraso mental, enfermedad de Parkinson (EP), autismo, comportamiento compulsivo y adicción a sustancias, y trastornos similares del sistema nervioso central (SNC) asociados a deterioro cognitivo o en riesgo de desarrollarlos.

- 45 El levetiracetam es un fármaco antiepiléptico ampliamente utilizado. Su nombre de la Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (IUPAC) es (2S)-2-(2-oxopirrolidin-1-il)butanamida) y su estructura química se muestra en la Fórmula I.



50

Fórmula I

- 55 El levetiracetam está indicado como terapia complementaria en el tratamiento de convulsiones de inicio parcial o convulsiones mioclónicas o convulsiones tónico-clónicas generalizadas primarias. Se recomienda que dichos tratamientos se inicien con una dosis diaria de 1000 mg/día. Se pueden administrar aumentos de dosis adicionales hasta una dosis diaria máxima recomendada de 3000 mg. El levetiracetam está actualmente disponible como formulaciones de liberación inmediata y prolongada para la administración oral. La forma de dosificación de

liberación prolongada de levetiracetam está disponible en dosis de 500 mg, 750 mg y 1000 mg para su uso una vez al día. Se desvelan formas de dosificación de liberación prolongada de levetiracetam en los documentos W02008/062446 A2 y W02008/006528 A2. Se desvelan formulaciones de liberación sostenida que comprenden levetiracetam en el documento W02012/070785 A1. La forma de dosificación de liberación inmediata de levetiracetam está disponible en dosis de 250 mg, 500 mg, 750 mg y 1000 mg para su uso dos veces al día.

Las Solicitudes Internacionales N.º PCT/US09/05647, PCT/US12/24556 y PCT/US14/29170 desvelan que el levetiracetam, cuando se administra a una dosis inferior a las dosis terapéuticas para tratar la epilepsia, puede tratar el deterioro cognitivo asociado a trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o en riesgo de necesitarlo.

Las formas de dosificación de liberación prolongada disponibles actualmente en el mercado de levetiracetam comprenden 500 mg, 750 mg y 1000 mg de levetiracetam. Dichas formas de dosificación de liberación prolongada no son adecuadas para tratar el deterioro cognitivo. Existe, por tanto, una necesidad de composiciones de liberación prolongada de levetiracetam novedosas para tratar el deterioro cognitivo.

### Sumario de la invención

En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende: a) 220 mg de levetiracetam; b) 280 mg-350 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; c) 1,2 mg-1,4 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 92,8 mg-119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6,0 mg-6,7 mg de estearato de magnesio. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende: a) 220 mg de levetiracetam; b) 280 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 92,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6,0 mg de estearato de magnesio. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende: a) 220 mg de levetiracetam; b) 347,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; c) 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6,7 mg de estearato de magnesio. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa es Methocel™ K15M CR o Methocel™ K100M Premium CR. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa es Methocel™ K15M CR. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90.

En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6 mg de estearato de magnesio. En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de fosfato dicálcico anhidro; y e) 6 mg de estearato de magnesio. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa es Methocel™ K15M CR o Methocel™ K100M Premium CR. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la hidroxipropilmetilcelulosa es Methocel™ K15M CR. En determinadas realizaciones de estos aspectos de la invención, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención se formula para la administración una vez al día.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención se formula para la administración de una sola forma de dosificación unitaria una vez al día.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención está en forma de un comprimido. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención está en forma de comprimido y se formula para la administración de un comprimido una vez al día.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención se formula para la administración oral.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención no comprende un polímero hidrófobo que controle la velocidad.

En determinadas realizaciones de la invención, la composición farmacéutica de liberación prolongada de la invención no comprende un recubrimiento funcional.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de mejora de la cognición en un sujeto que padece deterioro cognitivo o está en riesgo del mismo mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el sujeto padece un deterioro cognitivo asociado a un trastorno del sistema nervioso central (SNC) o está en riesgo de ello. En determinadas realizaciones,

el deterioro cognitivo se asocia al deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el deterioro cognitivo relacionado con la edad es un deterioro cognitivo leve. En determinadas realizaciones, el deterioro cognitivo leve es un deterioro cognitivo leve amnésico. En determinadas realizaciones, el deterioro cognitivo se asocia a demencia, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno por estrés posttraumático, terapia contra el cáncer, trastorno bipolar, retraso mental, enfermedad de Parkinson, autismo, comportamiento compulsivo o adicción a sustancias.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento del deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de tratamiento del deterioro cognitivo leve amnésico debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de ralentización de la progresión del deterioro cognitivo leve debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de la invención.

En otro aspecto, la presente invención proporciona métodos de ralentización de la progresión del deterioro cognitivo leve amnésico debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano que lo necesite mediante la administración de las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de la invención.

#### Breve descripción de los dibujos

La **Figura 1** es un diagrama de flujo de una realización de un proceso para fabricar composiciones de liberación prolongada de levetiracetam (por ejemplo, comprimidos de 190 mg y 220 mg enumerados en las **Tablas 1 y 3**).

La **Figura 2** muestra las concentraciones medias de diferentes formulaciones de levetiracetam en plasma después de la administración oral a perros machos. Las formulaciones de levetiracetam sometidas a ensayo son: un comprimido de levetiracetam (LEV-LI) de 250 mg de liberación inmediata que se administra con una posología de DVD (dos veces al día) oral de 250 mg (dosis total de 500 mg); un comprimido de levetiracetam de liberación prolongada de 500 mg (LEV-LP) que se administra como una dosis oral única de 500 mg; administrándose los comprimidos A, B y C de 190 mg de la **Tabla 1** como dosis orales únicas de 190 mg. Las muestras farmacocinéticas de plasma se recogen antes de la dosis (es decir, 0), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13 (LEV-LI de 250 mg DVD solamente), 18, 24 y 48 horas después de la dosis. Para LEV-LI de 250 mg DVD, la muestra de sangre de 12 horas se recoge justo antes de la administración de la segunda dosis.

La **Figura 3** muestra las concentraciones medias de diferentes formulaciones de levetiracetam en plasma después de la administración oral a perros machos. Las formulaciones de levetiracetam sometidas a ensayo son: un comprimido de levetiracetam de liberación prolongada de 500 mg (LEV-LP) que se administra como una dosis oral única de 500 mg; administrándose los comprimidos D y E de 220 mg de la **Tabla 3** como dosis orales únicas de 220 mg.

La **Figura 4** muestra los perfiles de concentración media de levetiracetam-tiempo después de la administración del Comprimido A de 190 mg de la **Tabla 1** en condiciones de ayuno (Grupo 1/Tratamiento A: A1) y el Comprimido A de 190 mg de la **Tabla 1** en condiciones de alimentación (Grupo 1/Tratamiento B: B1).

La **Figura 5** muestra los perfiles de concentración media de levetiracetam-tiempo después de la administración del Comprimido D de 220 mg de la **Tabla 3** en condiciones de ayuno (Grupo 2/Tratamiento A: A2) y el Comprimido D de 220 mg de la **Tabla 3** en condiciones de alimentación (Grupo 2/Tratamiento B: B2).

La **Figura 6** muestra los intervalos de niveles plasmáticos eficaces basados en los estudios en ratas con deterioro por envejecimiento y el estudio de fase II en pacientes con DCLa. El objetivo de intervalo aceptable para el estudio del efecto de los alimentos de Fase I de las formulaciones de liberación prolongada se establece basándose en el intervalo de nivel plasmático eficaz en ratas con deterioro por envejecimiento y en pacientes con DCLa, es decir, entre 1,9 y 4,4 µg/ml. El objetivo de intervalo preferido para el estudio del efecto de los alimentos de Fase I de las formulaciones de liberación prolongada se establece basándose en el intervalo de nivel plasmático eficaz en pacientes con DCLa, es decir, entre 2,9 y 4,4 µg/ml.

La **Figura 7** muestra el modelo de estado estacionario del perfil FC del Comprimido A de 190 mg de la **Tabla 1**, lo que indica que este comprimido cumple con el objetivo de intervalo aceptable, es decir, entre 1,9 y 4,4 µg/ml.

La **Figura 8** muestra el modelo de estado estacionario del perfil FC del Comprimido D de 220 mg de la **Tabla 3**, lo que indica que este comprimido cumple el objetivo de intervalo preferido, es decir, entre 2,9 y 4,4 µg/ml.

La **Figura 9** es un diagrama de flujo de otra realización de un proceso para fabricar composiciones de liberación prolongada de levetiracetam (por ejemplo, comprimidos de 190 mg y 220 mg enumerados en las **Tablas 1 y 3**).

### Descripción detallada de la invención

5 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam novedosas. La presente invención también proporciona métodos de uso de estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam para tratar el deterioro cognitivo o mejorar la función cognitiva asociada a trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o esté en riesgo de necesitarlo. La presente invención también proporciona el uso de estas composiciones farmacéuticas de liberación prolongada de levetiracetam en la fabricación de medicamentos para tratar el deterioro cognitivo o mejorar la función cognitiva asociada a los trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o esté en riesgo de necesitarlo.

15 Con el fin de que la invención que se describe en el presente documento se pueda entender de forma más completa, se expone la siguiente descripción detallada.

20 A menos que se defina de otro modo en el presente documento, los términos científicos y técnicos utilizados en la presente solicitud tendrán los significados que entienden habitualmente los expertos en la materia a la que pertenece la presente invención. Generalmente, la nomenclatura utilizada con respecto a, y las técnicas de, cultivo celular y tisular, biología molecular, biología celular, biología del cáncer, neurobiología, neuroquímica, virología, inmunología, microbiología, genética, química de proteínas y ácidos nucleicos, química y farmacología, que se describen en el presente documento, son las bien conocidas y utilizadas habitualmente en la materia. Cada realización de las invenciones que se describen en el presente documento puede tomarse sola o en combinación con una o más realizaciones diferentes de las invenciones.

30 Los métodos y técnicas de la presente invención generalmente se realizan, a menos que se indique lo contrario, de acuerdo con los métodos convencionales bien conocidos en la técnica y tal como se describe en diversas referencias generales y más específicas que se citan y se tratan a lo largo de la presente memoria descriptiva. Véase, por ejemplo, "*Principles of Neural Science*", McGraw-Hill Medical, Nueva York, N.Y. (2000); Motulsky, "*Intuitive Biostatistics*", Oxford University Press, Inc. (1995); Lodish et al., "*Molecular Cell Biology, 4ª ed.*", W. H. Freeman & Co., Nueva York (2000); Griffiths et al., "*Introduction to Genetic Analysis, 7ª ed.*", W. H. Freeman & Co., N.Y. (1999); Gilbert et al., "*Developmental Biology, 6ª ed.*", Sinauer Associates, Inc., Sunderland, MA (2000).

35 Los términos de química utilizados en el presente documento se usan de acuerdo con el uso convencional en la técnica, como se ejemplifica en "*The McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms*", Parker S., Ed., McGraw-Hill, San Francisco, C.A. (1985).

40 A lo largo de la presente memoria descriptiva, se entenderá que la palabra "comprende" o las variaciones tales como "comprenden" o "que comprende" implican la inclusión de un número entero (o componentes) establecido o un grupo de números enteros (o componentes), pero no la exclusión de cualquier otro número entero (o componentes) o grupo de números enteros (o componentes).

45 Las formas singulares "un", "una", "el" y "la" incluyen los plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

La palabra "incluyendo" significa "incluyendo pero sin limitación". "Incluyendo" e "incluyendo pero sin limitación" se usan indistintamente.

50 Con el fin de definir adicionalmente la invención, se proporcionan en el presente documento los siguientes términos y definiciones.

### Definiciones

55 Las expresiones "liberación prolongada", "forma de liberación prolongada" o "forma de dosificación de liberación prolongada" son ampliamente reconocidas en la técnica de las ciencias farmacéuticas como sistemas que mantienen los niveles terapéuticos sanguíneos, plasmáticos o tisulares de un fármaco durante un período prolongado. Una forma de dosificación de liberación prolongada proporciona potencialmente una mayor eficacia en el tratamiento de enfermedades o afecciones crónicas; mayor comodidad; reduce los efectos secundarios y proporciona niveles más altos de cumplimiento del paciente o desempeño terapéutico debido a un esquema de dosificación simplificado, en comparación con los de los fármacos de liberación inmediata. Los productos farmacéuticos de liberación prolongada se formulan para liberar el principio activo de manera gradual y predecible durante un período de tiempo prolongado, tal como un período de 24 horas.

65 Las expresiones "liberación prolongada", "forma de liberación prolongada" o "forma de dosificación de liberación prolongada" se usan en el presente documento para referirse a una liberación controlada de levetiracetam desde

una forma de dosificación a un entorno durante (a lo largo de o en) un período de tiempo prolongado, por ejemplo, veinticuatro horas. Una forma de dosificación de liberación prolongada liberará el fármaco a una velocidad sustancialmente constante durante un período de tiempo prolongado o una cantidad sustancialmente constante de fármaco se liberará incrementalmente durante un período de tiempo prolongado. La expresión "liberación prolongada" utilizada en el presente documento incluye las expresiones "liberación controlada", "liberación extendida", "liberación sostenida", "liberación lenta" o "liberación modificada" según se usan estas expresiones en las ciencias farmacéuticas.

Las expresiones "principio activo" "principio activo farmacéutico" o "PAF", como se usan en el presente documento, se definen como una sustancia que tiene un efecto terapéutico, tal como el levetiracetam.

Un "paciente", "sujeto" o "individuo" se usan indistintamente y se refieren a un ser humano o a un animal no humano. Estos términos incluyen mamíferos, tales como seres humanos, primates, animales de granja (incluyendo bovinos, porcinos, etc.), animales de compañía (por ejemplo, caninos, felinos, etc.) y roedores (por ejemplo, ratones y ratas).

"Función cognitiva" o "estado cognitivo" se refieren a cualquier proceso cerebral intelectual o estado cerebral de orden superior, respectivamente, implicado en el aprendizaje y/o la memoria incluyendo, pero sin limitación, la atención, la obtención de información, el procesamiento de información, la memoria de trabajo, la memoria a corto plazo, la memoria a largo plazo, la memoria anterógrada, la memoria retrógrada, la recuperación de la memoria, el aprendizaje por discriminación, la toma de decisiones, el control de respuesta inhibitoria, el cambio de atención, el aprendizaje de refuerzo retardado, el aprendizaje inverso, la integración temporal del comportamiento voluntario y la expresión de interés por el entorno y el autocuidado, la velocidad de procesamiento, el razonamiento y la resolución de problemas y la cognición social.

En los seres humanos, la función cognitiva puede medirse, por ejemplo y sin limitación, midiendo una lesión neuronal, midiendo el cambio en el espesor de la corteza entorrinal usando IRM estructural (por ejemplo, para medir una lesión neuronal); la impresión global clínica de escala de cambio (escala CIBIC-plus); el Mini Examen del Estado Mental (MMSE); el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI); la Escala de Clasificación de la Demencia Clínica (CDR) (global, caja de memoria); la Batería Automatizada de Ensayo Neuropsicológico de Cambridge (CANTAB); la Evaluación Clínica de Sandoz-Geriátrica (SCAG); el Ensayo de Recordatorio Selectivo de Buschke (Buschke y Fuld, 1974); el subensayo de Asociaciones de Pares Verbales; el subensayo de Memoria Lógica; el subensayo de Reproducción Visual de la Escala de Memoria de Wechsler-Revisasa (WMS-R) (Wechsler, 1997); el Ensayo de Retención Visual de Benton; o la tarea explícita de elección forzada de 3 alternativas; o la batería de ensayo neuropsicológico de consenso MATRICS; o la escala de 13 puntos ADAS-Cog; Memoria Lógica de Wechsler I y II; BSP-O; ensayos neuropsicológicos (vías A y B, BNT, SR, CFT, R-O, asociaciones de pares), otras medidas de IRM, ITD, IRMf en reposo y GDS. Véase Folstein et al., *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins et al., *Dementia* 5: 266-81, (1994); Rey, *L'examen clinique en psychologic*, (1964); Kluger et al., *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:168-79, (1999); Marquis et al., 2002 y Masur et al., 1994. Véase también Buchanan, R.W., Keefe, R.S.E., Umbricht, D., Green, M.F., Laughren, T. y Marder, S.R. (2011), *The FDA-NIMH-MATRICS guidelines for clinical trial design of cognitive-enhancing drugs: what do we know 5 years later?* *Schizophr. Bull.* 37, 1209-1217.

En los sistemas de modelos en animales, la función cognitiva puede medirse de diversas formas convencionales conocidas en la técnica, incluyendo el uso de un laberinto de agua de Morris (MWM), un laberinto circular de Barnes, un laberinto de brazos radiales elevados, un laberinto en T o cualquier otro laberinto en el que los animales usen información espacial. La función cognitiva puede evaluarse mediante aprendizaje inverso, cambio de entorno extradimensional, aprendizaje por discriminación condicional y evaluaciones de la expectativa de recompensa. También pueden usarse otros ensayos conocidos en la técnica para evaluar la función cognitiva, tales como tareas de reconocimiento de objetos nuevos y de reconocimiento de olores.

La función cognitiva también puede medirse usando técnicas de formación de imágenes tales como la tomografía por emisión de positrones (TEP), la formación de imágenes por resonancia magnética funcional (IRMf), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (TCEFU) o cualquier otra técnica de formación de imágenes que permita medir la función cerebral. En animales, la función cognitiva también puede medirse con técnicas electrofisiológicas.

"Promover" la función cognitiva se refiere a afectar la función cognitiva dañada de manera que se asemeje más a la función de un sujeto normal, sin deterioro. La función cognitiva puede promoverse a cualquier grado detectable, pero en los seres humanos, preferentemente, se promueve lo suficiente para permitir que un sujeto con deterioro realice las actividades diarias de la vida normal a un nivel de competencia lo más cercano posible a un sujeto normal, sin deterioro o un sujeto normal de la misma edad, sin deterioro.

En algunos casos, "promover" la función cognitiva en un sujeto afectado por el deterioro cognitivo relacionado con la edad se refiere a afectar la función cognitiva deteriorada, de manera que se asemeje más a la función de un sujeto normal de la misma edad, sin deterioro, o la función de un sujeto adulto joven. La función cognitiva de ese sujeto puede promoverse a cualquier grado detectable, pero en los humanos preferentemente se promueve lo suficiente para permitir que un sujeto con deterioro realice las actividades diarias de la vida normal a un nivel de competencia lo más cercano posible a un sujeto normal, sin deterioro o un sujeto adulto joven o un sujeto normal de la misma

edad, sin deterioro.

"Conservar" la función cognitiva se refiere a afectar la función cognitiva normal o alterada, de manera que no disminuya o no caiga por debajo de lo observado en el sujeto en la primera presentación o diagnóstico, o retrasar dicho declive.

"Mejorar" la función cognitiva incluye promover la función cognitiva y/o conservar la función cognitiva en un sujeto.

"Deterioro cognitivo" se refiere a la función cognitiva en sujetos que no es tan robusta como la que se espera en un sujeto normal, sin deterioro. En algunos casos, la función cognitiva se reduce en aproximadamente un 5 %, aproximadamente un 10 %, aproximadamente un 30 % o más, en comparación con la función cognitiva esperada en un sujeto normal, sin deterioro. En algunos casos, "deterioro cognitivo" en sujetos afectados por deterioro cognitivo relacionado con la edad se refiere a la función cognitiva en sujetos que no es tan robusta como la esperada en un sujeto normal de la misma edad, sin deterioro, o la función de un sujeto adulto joven (es decir, sujetos con puntuaciones medias para una edad dada en un ensayo cognitivo).

"Tratar" una afección o paciente se refiere a tomar medidas para obtener resultados beneficiosos o deseados, incluyendo resultados clínicos. Los resultados clínicos beneficiosos o deseados incluyen, pero sin limitación, mejorar la función cognitiva, retrasar o ralentizar la progresión del deterioro cognitivo, reducir la velocidad de declive de la función cognitiva, prevenir o ralentizar la progresión de la enfermedad o trastorno, o aliviar, mejorar o ralentizar la progresión, de uno o más síntomas asociados a un deterioro cognitivo asociado a trastornos del SNC, tal como el deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), DCL amnésico, demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), EA prodrómica, TEPT, esquizofrenia o trastorno bipolar (en particular, la manía), esclerosis lateral amiotrófica (ELA) o deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. El tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad comprende, además, ralentizar la conversión del deterioro cognitivo relacionado con la edad (incluyendo, pero sin limitación, DCL, DCRE y DMAE) en demencia (por ejemplo, DA).

"Tratar el deterioro cognitivo" se refiere a tomar medidas para mejorar la función cognitiva en un sujeto con deterioro cognitivo, de manera que el desempeño del sujeto en uno o más ensayos cognitivos mejore en cualquier grado detectable, o evitar que continúe deteriorándose. Preferentemente, la función cognitiva de ese sujeto, después del tratamiento del deterioro cognitivo, se asemeja más a la función de un sujeto normal, sin deterioro. El tratamiento del deterioro cognitivo en seres humanos puede mejorar la función cognitiva en cualquier grado detectable, pero preferentemente mejora lo suficiente para permitir que el sujeto afectado realice las actividades diarias de la vida normal al mismo nivel de competencia que un sujeto normal, sin deterioro. En algunos casos, "tratar el deterioro cognitivo" se refiere a tomar medidas para mejorar la función cognitiva en un sujeto con deterioro cognitivo, de manera que el desempeño del sujeto en uno o más ensayos cognitivos mejore en cualquier grado detectable, o evitar que continúe deteriorándose. Preferentemente, la función cognitiva de ese sujeto, después del tratamiento del deterioro cognitivo, se asemeja más a la función de un sujeto normal, sin deterioro. En algunos casos, "tratar el deterioro cognitivo" en un sujeto afectado por deterioro cognitivo relacionado con la edad se refiere a tomar medidas para mejorar la función cognitiva en el sujeto, de manera que la función cognitiva del sujeto, después del tratamiento del deterioro cognitivo, se asemeje más a la función de un sujeto normal de la misma edad, sin deterioro, o la función de un sujeto adulto joven. En algunos casos, "tratar el deterioro cognitivo" en un sujeto se refiere a tomar medidas para retrasar o ralentizar la progresión del deterioro cognitivo en un sujeto con deterioro cognitivo. En algunos casos, "tratar el deterioro cognitivo" en un sujeto se refiere a tomar medidas para reducir la velocidad de declive de la función cognitiva en un sujeto con deterioro cognitivo.

El término "agente" se usa en el presente documento para denotar un compuesto químico (tal como un compuesto orgánico o inorgánico, una mezcla de compuestos químicos), una macromolécula biológica (tal como un ácido nucleico, un anticuerpo, incluyendo partes del mismo, así como anticuerpos humanizados, quiméricos y humanos, y anticuerpos monoclonales, una proteína o una parte de la misma, por ejemplo, un péptido, un lípido, un hidrato de carbono) o un extracto preparado a partir de materiales biológicos tales como bacterias, plantas, hongos o células o tejidos de animales (en particular, de mamíferos). Los agentes incluyen, por ejemplo, agentes que se conocen con respecto a la estructura y aquellos que no se conocen con respecto a la estructura.

## Descripción de composiciones de la invención

La presente invención proporciona composiciones de liberación prolongada de levetiracetam. Las composiciones de la presente invención pueden usarse para mejorar la cognición en pacientes que padecen deterioro cognitivo asociado a trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o esté en riesgo de necesitarlo. Las composiciones de la presente invención se administran una vez al día (es decir, una vez cada 24 horas) para mejorar la cognición.

En un aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 220 mg de levetiracetam; b) de 280 mg a 350 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) de 1,2 mg a 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 92,8 mg-119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) de 6,0 mg a 6,7 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es

5 Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 220 mg de levetiracetam; b) 280 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 92,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6,0 mg de estearato de magnesio.

10 En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 220 mg de levetiracetam; b) 347,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6,7 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

20 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 220 mg de levetiracetam; b) 280 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 92,8 mg de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90; y e) 6,0 mg de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

25 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 220 mg de levetiracetam; b) 347,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR; c) 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90; y e) 6,7 mg de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

30 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y e) 6 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

35 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de fosfato dicálcico anhidro; y e) 6 mg de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

40 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90; y e) 6 mg de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

45 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden: a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K100M Premium

CR; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90; y e) 6 mg de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
a) 190 mg de levetiracetam; b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K100M Premium CR; c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal; d) 102,8 mg de fosfato dicálcico anhidro; y e) 6 mg de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada  
10 está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden 100-350 mg de levetiracetam, un polímero formador de matriz, una sustancia de deslizamiento, un diluyente y un lubricante. En algunas realizaciones, el polímero formador de matriz es hidrosoluble. En algunas realizaciones, el diluyente es hidrosoluble. En algunas realizaciones, la cantidad de levetiracetam en las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada es de 125-250 mg de levetiracetam. En algunas realizaciones, el porcentaje de polímero formador de matriz en las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada es de cualquier intervalo entre el 45 % p/p-70 % p/p, tal como el 45 %, el 46 %, el 47 %, el 48 %, el 49 %, el 50 %, el 55 %, el 60 %, el 65 % o el 70 % p/p.  
20

25 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
a) el 30-40 % p/p (por ejemplo, el 31,7-36,7 % p/p) de levetiracetam; b) el 45-55 % p/p (por ejemplo, el 46,7-50 % p/p) de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) el 0,01-5 % p/p de dióxido de silicio coloidal (por ejemplo, el 0,2 % p/p); d) el 15-20 % p/p (el 15,5-17,1 % p/p) de celulosa microcristalina silicificada; y e) el 0,01-5 % p/p de estearato de magnesio (por ejemplo, el 0,96-1 % p/p). En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.  
30  
35

40 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
a) el 36,7 % p/p de levetiracetam; b) el 46,7 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 15,5 % p/p de celulosa microcristalina silicificada; y e) el 1 % p/p de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.  
45

50 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de celulosa microcristalina silicificada; y e) el 0,96 % p/p de estearato de magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 695 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.  
55  
60

65 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
a) el 36,7 % p/p de levetiracetam; b) el 46,7 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR; c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 15,5 % p/p de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90; y e) el 1 % p/p de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica

de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

5 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR;  
 c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90;  
 y e) el 0,96 % p/p de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición  
 10 farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica  
 de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la  
 composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso  
 total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 695 mg. En algunas realizaciones, la  
 composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

15 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) el 0,2 % p/p de  
 dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de celulosa microcristalina silicificada; y e) el 1 % p/p de estearato de  
 magnesio. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En  
 20 algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90. En algunas realizaciones, el estearato de  
 magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en  
 forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma de  
 comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de liberación  
 25 prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de  
 liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende  
 125-250 mg de levetiracetam.

30 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa); c) el 0,2 % p/p de  
 dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de fosfato dicálcico anhidro; y e) el 1 % p/p de estearato de magnesio. En  
 algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K15M CR. En algunas  
 35 realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) es Methocel™ K100M Premium CR. En algunas  
 realizaciones, el estearato de magnesio es HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de  
 liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación  
 prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición  
 farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la  
 40 composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de  
 liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

45 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K15M CR;  
 c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90;  
 y e) el 1 % p/p de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la composición  
 50 farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica  
 de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la  
 composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso  
 total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la  
 composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

55 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K100M  
 Premium CR; c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de celulosa microcristalina silicificada  
 ProSolv™ HD90; y e) el 1 % p/p de estearato de magnesio (por ejemplo, HyQual®). En algunas realizaciones, la  
 60 composición farmacéutica de liberación prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición  
 farmacéutica de liberación prolongada está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso  
 total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular,  
 el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la  
 composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

65 En otro aspecto, la invención proporciona composiciones farmacéuticas de liberación prolongada que comprenden:  
 a) el 31,7 % p/p de levetiracetam; b) el 50 % p/p de hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) Methocel™ K100M  
 Premium CR; c) el 0,2 % p/p de dióxido de silicio coloidal; d) el 17,1 % p/p de fosfato dicálcico anhidro; y e) el 1 %  
 p/p de estearato de magnesio HyQual®. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación  
 prolongada está en forma sólida. En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de liberación prolongada  
 está en forma de comprimido o cápsula. En algunas realizaciones, el peso total de la composición farmacéutica de

liberación prolongada es de 250 mg-1000 mg. En una realización particular, el peso total de la composición farmacéutica de liberación prolongada es de 600 mg. En algunas realizaciones, la composición de liberación prolongada comprende 125-250 mg de levetiracetam.

5 En algunas realizaciones, la invención usa hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) como polímero controlador de la velocidad o polímero formador de matriz en las composiciones de liberación prolongada. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) puede usarse junto con otros polímeros que controlen la velocidad o polímeros formadores de matriz en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa puede reemplazarse por otros polímeros que controlen la velocidad o polímeros formadores de matriz en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, los polímeros que controlan la velocidad o polímeros formadores de matriz que pueden reemplazar a la hidroxipropilmetilcelulosa o que pueden usarse junto con la hidroxipropilmetilcelulosa tienen propiedades o características similares a las de la hidroxipropilmetilcelulosa. Los ejemplos de estos polímeros que controlan la velocidad o polímeros formadores de matriz incluyen, sin estar limitados a los mismos, celulosa, polisacárido no celulósico, polímero de polivinilo, hidrogel, polímero monolítico o mezclas de los mismos. En algunas realizaciones, puede usarse hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, alginato de sodio, carbómero, goma de xantano, goma guar, goma garrofin, goma de algarroba, goma arábica, goma de karaya, polivinil pirrolidona, poli(acetato de vinilo), alcohol de polivinilo, óxido de polietileno o una mezcla de los mismos como polímero que controla la velocidad o polímero formador de matriz en las composiciones de la invención. En algunas realizaciones, la hidroxipropilmetilcelulosa (o hipromelosa) en las composiciones de la presente invención puede seleccionarse entre el grupo que consiste en Methocel™ K4M, K15M, K100M, E4M, E10M, K4M CR, K15M CR, K100M CR, E4M CR, E10M CR, K4M Premium, K15M Premium, K100M Premium, E4M Premium, E10M Premium, K4M Premium CR, K15M Premium CR, K100M Premium CR, E4M Premium CR, E10M Premium CR y K100 Premium LV.

25 En algunas realizaciones, la invención usa dióxido de silicio coloidal como sustancia de deslizamiento en las composiciones de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio coloidal puede usarse junto con otras sustancias de deslizamiento en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, el dióxido de silicio coloidal puede reemplazarse por otras sustancias de deslizamiento en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, la sustancia de deslizamiento que puede reemplazar al dióxido de silicio coloidal o que puede usarse junto con el dióxido de silicio coloidal tiene propiedades o características similares a las del dióxido de silicio coloidal. Los ejemplos de estas sustancias de deslizamiento incluyen, sin estar limitados a los mismos, almidón de maíz, talco, silicato de calcio, silicato de magnesio, silicato de aluminio, hidrogel de silicio o una mezcla de los mismos.

35 En algunas realizaciones, la invención usa celulosa microcristalina silicificada como diluyente en las composiciones de liberación prolongada. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada puede usarse junto con otros diluyentes en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, la celulosa microcristalina silicificada puede reemplazarse por otros diluyentes en las composiciones de la presente invención.

40 En algunas realizaciones, el diluyente que puede reemplazar a la celulosa microcristalina silicificada o que puede usarse junto con la celulosa microcristalina silicificada tiene propiedades o características similares a las de la celulosa microcristalina silicificada, tales como la hidrosolubilidad. Los ejemplos de estos diluyentes (o diluyentes hidrosolubles) incluyen, sin estar limitados a los mismos, celulosa microcristalina, lactosa, manitol, xilitol, dextrosa, sacarosa, sorbitol, azúcar comprimible, celulosa en polvo, almidón de maíz, almidón pregelatinizado, dextrato, dextrano, dextrina, dextrosa, maltodextrina, carbonato de calcio, óxido de polietileno y una mezcla de los mismos.

50 En algunas realizaciones, la invención usa estearato de magnesio como lubricante en las composiciones de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio puede usarse junto con otros lubricantes en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, el estearato de magnesio puede reemplazarse por otros lubricantes en las composiciones de la presente invención. En algunas realizaciones, el lubricante que puede reemplazar al estearato de magnesio o que puede usarse junto con el estearato de magnesio tiene propiedades o características similares a las del estearato de magnesio. Los ejemplos de estos lubricantes incluyen, sin estar limitados a los mismos, estearato de calcio, estearil fumerato de sodio, palmitoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, aceite mineral, ácido esteárico, estearato de cinc y una mezcla de los mismos.

60 Las composiciones que se describen en el presente documento pueden contener además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y pueden contener otros agentes que sirven para potenciar y/o complementar la eficacia del levetiracetam, o para potenciar o mejorar el perfil de liberación prolongada o el perfil farmacocinético del levetiracetam.

65 En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención son las formulaciones de la **Tabla 1**. En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es la formulación de Comprimido A de 190 mg.

En algunas realizaciones, la composición farmacéutica de la presente invención son las formulaciones de la **Tabla 3**.

En una realización, la composición farmacéutica de la presente invención es la formulación de Comprimido D de 220 mg.

5 En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para la administración una vez al día. Por ejemplo, las composiciones de liberación prolongada comprenden 190 mg de levetiracetam y proporcionan una dosis diaria de 190 mg cuando se administran una vez al día (es decir, cada veinticuatro horas). Las composiciones de liberación prolongada comprenden 220 mg de levetiracetam y proporcionan una dosis diaria de 220 mg cuando se administran una vez al día (es decir, cada veinticuatro horas).  
10 En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para la administración de una sola forma de dosificación unitaria una vez al día. En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para la administración de un solo comprimido una vez al día. Por ejemplo, los sujetos que padecen deterioro cognitivo tomarán la composición de liberación prolongada de la invención (por ejemplo, los Comprimidos A, B y C en la **Tabla 1** o los Comprimidos D y E en la **Tabla 3**) un solo comprimido una vez al día. Cada comprimido es una forma de dosificación de liberación prolongada  
15 que comprende 190 mg o 220 mg de levetiracetam.

En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se administran por la mañana.

20 En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada están en forma sólida, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, grageas, píldoras, pastillas para chupar, gránulos, películas o películas disolubles. En algunas realizaciones, las composiciones de la presente invención están en forma de comprimido. En algunas realizaciones, el comprimido es una mezcla homogénea.

25 En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para la administración oral. En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de liberación prolongada se formulan en una forma sólida para la administración oral. En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada son comprimidos orales. En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada son cápsulas orales. En algunas realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para inyección o administración sublingual. En algunas  
30 realizaciones, las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada se formulan para la administración en forma de un parche o una bomba.

35 En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención no comprenden un polímero hidrófobo que controle la velocidad.

En algunas realizaciones, las composiciones farmacéuticas de la invención no comprenden un recubrimiento funcional.

#### 40 **Descripción de los métodos de la invención**

Los métodos de la presente invención comprenden la administración de las composiciones de liberación prolongada de levetiracetam para tratar el deterioro cognitivo asociado a trastornos del sistema nervioso central (SNC) en un sujeto que lo necesite o esté en riesgo de necesitarlo, incluyendo, sin limitación, sujetos que tengan o estén en  
45 riesgo de deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), DCL amnésico (DCLa), deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE), demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), EA prodrómica, trastorno por estrés postraumático (TEPT), esquizofrenia, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ELA), deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, retraso mental, enfermedad de Parkinson (EP), autismo, comportamiento compulsivo y adicción a sustancias.

50 En algunas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes que padecen o están en riesgo de deterioro cognitivo asociado a un trastorno del SNC, tal como el deterioro cognitivo relacionado con la edad, deterioro cognitivo leve (DCL), DCL amnésico (DCLa), deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE), demencia, enfermedad de Alzheimer (EA), EA prodrómica, trastorno por estrés postraumático (TEPT), esquizofrenia, trastorno bipolar, esclerosis lateral amiotrófica (ELA),  
55 deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, retraso mental, enfermedad de Parkinson (EP), autismo, comportamiento compulsivo y adicción a sustancias. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión del trastorno del SNC. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir, ralentizar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo asociado al trastorno del SNC. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada al trastorno del SNC. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la  
60 ralentización de la progresión, de uno o más síntomas asociados al trastorno del SNC, tales como el deterioro cognitivo.

65

### Métodos de evaluación del deterioro cognitivo

Los modelos en animales sirven como un recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para el deterioro cognitivo asociado a trastornos del SNC. Las características que caracterizan el deterioro cognitivo en modelos en animales normalmente se extienden al deterioro cognitivo en seres humanos. Se espera que la eficacia en dichos modelos en animales, por tanto, sea predictiva de la eficacia en seres humanos. El grado de deterioro cognitivo en un modelo animal para un trastorno del SNC y la eficacia de un método de tratamiento para dicho trastorno del SNC pueden someterse a ensayo y confirmarse con el uso de una diversidad de ensayos cognitivos.

Una tarea conductual de Laberinto de Brazos Radiales (RAM) es un ejemplo de un ensayo cognitivo, que somete a ensayo específicamente la memoria espacial (Chappell *et al.* *Neuropharmacology* 37: 481-487, 1998). El aparato RAM consiste en, por ejemplo, ocho brazos espaciados equidistantemente. Un brazo del laberinto se proyecta desde cada faceta de una plataforma central. Un pocillo de alimento se ubica en el extremo distal de cada brazo. El alimento se usa como recompensa. Pueden colocarse bloqueos para evitar la entrada a cualquier brazo. También pueden proporcionarse numerosas señales de laberinto adicionales rodeando el aparato. Después de las fases de habituación y entrenamiento, la memoria espacial de los sujetos puede someterse a ensayo en el RAM en condiciones de control o en condiciones de tratamiento con compuesto de ensayo. Como parte del ensayo, los sujetos se pretratan antes de los ensayos con un control de vehículo o un intervalo de dosis del compuesto de ensayo. Al comienzo de cada ensayo, un subconjunto de los brazos del laberinto de ocho brazos se bloquea. A los sujetos se les permite obtener alimentos en los brazos no bloqueados a los que se permite el acceso durante esta "fase de información" inicial del ensayo. Después se retira a los sujetos del laberinto durante un período de retraso, por ejemplo, un retraso de 60 segundos, un retraso de 15 minutos, un retraso de una hora, un retraso de dos horas, un retraso de seis horas, un retraso de 24 horas o más) entre la fase de información y el posterior "ensayo de retención", durante el cual se retiran las barreras en el laberinto, permitiendo de este modo el acceso a los ocho brazos. Después del período de retraso, los sujetos se colocan de nuevo en la plataforma central (con las barreras a los brazos anteriormente bloqueados retiradas) y se les permite obtener las recompensas de alimentos restantes durante esta fase de ensayo de retención del ensayo. La identidad y la configuración de los brazos bloqueados varían entre los ensayos. Se realiza un seguimiento del número de "errores" que cometen los sujetos durante la fase de ensayo de retención. Se produce un error en el ensayo si los sujetos entraron en un brazo del que ya se había recuperado el alimento en el componente de retraso previo del ensayo, o si vuelve a visitar un brazo en la sesión posterior al retraso que ya se había visitado. Un número inferior de errores indicaría una mejor memoria espacial. El número de errores cometidos por el sujeto de ensayo, en diversas pautas de tratamiento de compuesto de ensayo, puede compararse después para evaluar la eficacia del compuesto de ensayo en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a trastornos del SNC.

Otro ensayo cognitivo que puede usarse para evaluar los efectos de un compuesto de ensayo sobre el deterioro cognitivo de un animal modelo de un trastorno SNC es el laberinto de agua de Morris. Un laberinto de agua es una piscina rodeada de un conjunto novedoso de patrones relacionados con el laberinto. El protocolo de entrenamiento para el laberinto de agua puede basarse en una tarea de laberinto de agua modificada que ha demostrado ser dependiente del hipocampo (de Hoz *et al.*, *Eur. J. Neurosci.*, 22:745-54, 2005; Steele y Morris, *Hippocampus* 9:118-36, 1999). El sujeto se entrena para ubicar una plataforma de escape sumergida oculta debajo de la superficie de la piscina. Durante el ensayo de entrenamiento, un sujeto se libera en el laberinto (piscina) desde posiciones de inicio aleatorias alrededor del perímetro de la piscina. La posición inicial varía de un ensayo a otro. Si el sujeto no ubica la plataforma de escape en un tiempo establecido, el experimentador guía y coloca al sujeto sobre la plataforma para "enseñar" la ubicación de la plataforma. Después de un período de retraso después del último ensayo de entrenamiento, se proporcionó un ensayo de retención en ausencia de la plataforma de escape para evaluar la memoria espacial. El nivel de preferencia del sujeto por la ubicación de la plataforma de escape (ahora ausente), medido por, por ejemplo, el tiempo empleado en esa ubicación o el número de cruces de esa ubicación realizados por el ratón, indica una mejor memoria espacial, es decir, el tratamiento del deterioro cognitivo. La preferencia por la ubicación de la plataforma de escape en diferentes condiciones de tratamiento, puede compararse después para evaluar la eficacia del compuesto de ensayo en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado a trastornos del SNC.

Existen diversos ensayos conocidos en la técnica para evaluar la función cognitiva en seres humanos, por ejemplo y sin limitación, la impresión global clínica de escala de cambio (escala CIBIC-plus); el Mini Examen del Estado Mental (MMSE); el Inventario Neuropsiquiátrico (NPI); la Escala de Evaluación de la Demencia Clínica (CDR); la Batería Automatizada de Ensayo Neuropsicológico de Cambridge (CANTAB); la Evaluación Clínica de Sandoz-Geriátrica (SCAG), el Ensayo de Recordatorio Selectivo de Buschke (Buschke y Fuld, 1974); el subensayo de Asociaciones de Pares Verbales; el subensayo de Memoria Lógica; el subensayo de Reproducción Visual de la Escala de Memoria de Wechsler-Revisada (WMS-R) (Wechsler, 1997); el Ensayo de Retención Visual de Benton o la batería de ensayos neuropsicológicos de consenso MATRICS que incluye ensayos de la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la atención, el aprendizaje verbal, el aprendizaje visual, el razonamiento y la resolución de problemas y la cognición social. Véase Folstein *et al.*, *J Psychiatric Res* 12: 189-98, (1975); Robbins *et al.*, *Dementia* 5: 266-81, (1994); Rey, *L'examen clinique en psychologie*, (1964); Kluger *et al.*, *J Geriatr Psychiatry Neurol* 12:168-79, (1999); Marquis *et al.*, 2002 y Masur *et al.*, 1994 o la batería de ensayos neuropsicológicos de consenso MATRICS que incluye ensayos de la memoria de trabajo, la velocidad de procesamiento, la atención, el aprendizaje verbal, el aprendizaje visual, el razonamiento y la resolución de problemas y la cognición social. Otro ejemplo de un

ensayo cognitivo en seres humanos es la tarea explícita de elección forzada con 3 alternativas. En este ensayo, a los sujetos se les presentan fotografías en color de objetos comunes que consisten en una combinación de tres tipos de pares de imágenes: pares similares, pares idénticos y láminas no relacionadas. El segundo del par de objetos similares se conoce como el "señuelo". Estos pares de imágenes son completamente aleatorios y se presentan individualmente como una serie de imágenes. Se instruye a los sujetos para que juzguen si los objetos vistos son nuevos, antiguos o similares. Una respuesta "similar" a la presentación de un estímulo señuelo indica la recuperación exitosa de la memoria por parte del sujeto. Por el contrario, denominar al estímulo señuelo "viejo" o "nuevo" indica que no se produce la recuperación correcta de la memoria.

Además de evaluar el desempeño cognitivo, la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia, así como la conversión del deterioro cognitivo relacionado con la edad en demencia, pueden controlarse mediante la evaluación de cambios sustitutos en el cerebro del sujeto. Los cambios sustitutos incluyen, sin limitación, cambios en los volúmenes cerebrales regionales, la degradación de la trayectoria perforante y cambios observados en la función cerebral a través de IRMf en estado de reposo (IRMf-R) y tomografía por emisión de positrones de fluorodesoxiglucosa (TEP-FDG). Los ejemplos de volúmenes cerebrales regionales útiles en el control de la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad y la demencia incluyen la reducción del volumen del hipocampo y la reducción del volumen o el espesor de la corteza entorrinal. Estos volúmenes pueden medirse en un sujeto mediante, por ejemplo, IRM. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010). Se ha demostrado que la degradación de la trayectoria perforante está vinculada a la edad, así como la función cognitiva reducida. Por ejemplo, los adultos mayores con una degradación de la trayectoria más perforante tienden a tener un peor desempeño en los ensayos de memoria dependientes del hipocampo. La degradación de la trayectoria de perforación puede controlarse en sujetos a través de imágenes de tensor de difusión de resolución ultra-alta (ITD). Yassa et al., *PNAS* 107:12687-12691 (2010). La IRMf en estado de reposo (IRMf-R) implica obtener imágenes del cerebro durante el reposo y registrar fluctuaciones espontáneas de baja frecuencia (<0,1 Hz) de gran amplitud en la señal de IRMf que se correlacionan temporalmente en las áreas relacionadas funcionalmente. La conectividad funcional basada en semillas, los análisis de componentes independientes y/o los análisis de dominio de frecuencia de las señales se usan para revelar la conectividad funcional entre las áreas del cerebro, en particular de aquellas áreas cuya conectividad aumenta o disminuye con la edad, así como el grado de deterioro cognitivo y/o demencia. TEP-FDG usa la captación de FDG como una medida de la actividad metabólica regional en el cerebro. Se ha demostrado que el declive de la captación de FDG en regiones tales como la corteza cingulada posterior, la corteza temporo-parietal y la corteza de asociación prefrontal se relaciona con el grado del declive cognitivo y la demencia. Aisen et al., *Alzheimer's & Dementia* 6:239-246 (2010), Herholz et al., *Neuroimage* 17:302-316 (2002).

#### **Deterioro cognitivo relacionado con la edad**

La presente invención proporciona métodos de tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad o el riesgo del mismo usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada al deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión, de uno o más síntomas asociados al deterioro cognitivo relacionado con la edad. En determinadas realizaciones, el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad comprende disminuir la conversión del deterioro cognitivo relacionado con la edad (incluyendo, pero sin limitación, DCL, DCRE y DMAE) en demencia (por ejemplo, DA). Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas en el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad en afecciones tales como DCL, DCRE y DMAE o para el riego de los mismos. La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

En algunas realizaciones, un sujeto que se ha de tratar mediante los métodos y las composiciones de la presente invención presenta un deterioro cognitivo relacionado con la edad o está en riesgo de dicho deterioro. En algunas realizaciones, el deterioro cognitivo relacionado con la edad incluye, sin limitación, deterioro de la memoria asociado a la edad (DMAE), deterioro cognitivo leve (DCL) y declive cognitivo relacionado con la edad (DCRE).

Los modelos en animales sirven como un recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para dichos deterioros cognitivos relacionados con la edad. Las características que caracterizan el deterioro cognitivo relacionado con la edad en modelos en animales normalmente se extienden al deterioro cognitivo relacionado con la edad en seres humanos. Se espera que la eficacia en dichos modelos en animales, por tanto, sea predictiva de la eficacia en seres humanos.

Se conocen en la técnica diversos modelos en animales de deterioro cognitivo relacionado con la edad. Por ejemplo, la caracterización conductual exhaustiva ha identificado una forma natural de deterioro cognitivo en una cepa exogámica de ratas Long-Evans envejecidas (Charles River Laboratories; Gallagher et al., *Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993)). En una evaluación conductual con el Laberinto de Agua de Morris (MWM), las ratas aprenden

y recuerdan la ubicación de una plataforma de escape guiada por una configuración de señales espaciales que rodean el laberinto. La base cognitiva del desempeño se somete a ensayo en ensayos de sondas que usan medidas del sesgo espacial del animal en la búsqueda de la ubicación de la plataforma de escape. Las ratas envejecidas en la población del estudio no tienen dificultad para nadar hacia una plataforma visible, pero se detecta un deterioro dependiente de la edad cuando se camufla la plataforma, lo que requiere el uso de información espacial. El desempeño para las ratas envejecidas individuales en la cepa exogámica Long-Evans varía enormemente. Por ejemplo, una proporción de esas ratas se desempeña a la par con los adultos jóvenes. Sin embargo, aproximadamente el 40-50 % cae fuera del intervalo de desempeño de los jóvenes. Esta variabilidad entre ratas envejecidas refleja diferencias individuales fiables. Por tanto, dentro de la población envejecida, algunos animales tienen deterioro cognitivo y se designan como con deterioro por envejecimiento (DE) y otros animales no tienen deterioro y se designan como sin deterioro por envejecimiento (SE). Véanse, por ejemplo, Colombo *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94: 14195-14199, (1997); Gallagher y Burwell, *Neurobiol. Aging* 10: 691-708, (1989); Gallagher *et al. Behav. Neurosci.* 107:618-626, (1993); Rapp y Gallagher, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 93: 9926-9930, (1996); Nicollet *et al.*, *Neuroscience* 74: 741-756, (1996); Nicolle *et al.*, *J. Neurosci.* 19: 9604-9610, (1999); Publicación de Patente internacional W02007/019312 y Publicación de Patente Internacional WO 2004/048551. Puede usarse un modelo animal de deterioro cognitivo relacionado con la edad de este tipo para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad.

La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la edad puede evaluarse usando una diversidad de ensayos cognitivos, incluyendo el laberinto de agua de Morris y el laberinto de brazos radiales, como se ha analizado anteriormente.

### Demencia

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de la demencia usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con demencia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión de la demencia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada a la demencia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión de la demencia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados a la demencia. En determinadas realizaciones, el síntoma que se ha de tratar es el deterioro cognitivo. En determinadas realizaciones, la demencia es la enfermedad de Alzheimer (EA), la demencia vascular, la demencia con cuerpos de Lewy o la demencia frontotemporal. Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas para el tratamiento de la demencia. La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

Los modelos en animales sirven como recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para la demencia. Las características que caracterizan la demencia en modelos en animales normalmente se extienden a la demencia en seres humanos. Por tanto, se espera que la eficacia en dichos modelos en animales sea predictiva de la eficacia en seres humanos. Se conocen en la técnica diversos modelos en animales de demencia, tales como los ratones transgénicos PDAPP, Tg2576, APP23, TgCRND8, J20, hPS2 Tg y APP + PS1. Sankaranarayanan, *Curr. Top. Medicinal Chem.* 6: 609-627, 2006; Kobayashi *et al. Genes Brain Behav.* 4: 173-196. 2005; Ashe y Zahns, *Neuron.* 66: 631-45, 2010. Pueden usarse modelos en animales de demencia de este tipo para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la demencia.

La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la demencia o el deterioro cognitivo asociado a la demencia, puede evaluarse en modelos en animales de demencia, así como en sujetos humanos con demencia, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### Trastorno por estrés postraumático

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con TEPT. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión del TEPT. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada al TEPT. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del TEPT. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados al trastorno por estrés postraumático. En determinadas realizaciones, el síntoma que se ha de tratar es el deterioro cognitivo. Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático. La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

Los pacientes con trastorno por estrés postraumático (y, en menor grado, pacientes expuestos a traumatismo sin trastorno por estrés postraumático) tienen volúmenes de hipocampo más pequeños (Woon et al., *Prog. Neuro-Psychopharm. & Biological Psych.* 34, 1181-1188; Wang et al., *Arch. Gen. Psychiatry* 67:296-303, 2010). El trastorno por estrés postraumático también se asocia a un deterioro del desempeño cognitivo. Las personas mayores con TEPT tienen mayores declives en el desempeño cognitivo en comparación con los pacientes de control (Yehuda et al., *Bio. Psych.* 60: 714-721, 2006) y tienen una mayor probabilidad de desarrollar demencia (Yaffe et al., *Arch. Gen. Psych.* 678: 608-613, 2010).

Los modelos en animales sirven como un recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para el trastorno por estrés postraumático. Las características que caracterizan el TEPT en modelos en animales normalmente se extienden al TEPT en los seres humanos. Por tanto, se espera que la eficacia en dichos modelos en animales sea predictiva de la eficacia en seres humanos. En la técnica se conocen diversos modelos en animales de TEPT.

Un modelo en rata de TEPT es la sensibilización dependiente del tiempo (SDT). La SDT implica la exposición del animal a un evento gravemente estresante seguido de un recordatorio situacional del estrés previo. El siguiente es un ejemplo de SDT. Las ratas se colocan en un limitador, después se colocan en un tanque de natación y se hacen nadar durante un período de tiempo, por ejemplo, 20 min. Después de esto, cada rata se expone inmediatamente a un anestésico gaseoso hasta la pérdida de la conciencia y finalmente se seca. Los animales se dejan sin tocar durante varios días, por ejemplo, una semana. Después, las ratas se exponen a una sesión de "reestrés" que consiste en un estresante inicial, *por ejemplo*, una sesión de natación en el tanque de natación (Liberzon et al., *Psychoneuroendocrinology* 22: 443-453, 1997; Harvery et al., *Psychopharmacology* 175:494-502, 2004). El SDT da como resultado una potenciación de la respuesta de sobresalto acústico (RSA) en la rata, que es comparable al sobresalto acústico exagerado que es un síntoma prominente del TEPT (Khan y Liberzon, *Psychopharmacology* 172: 225-229, 2004). Pueden usarse modelos en animales de TEPT de este tipo para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del TEPT.

La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del TEPT o deterioro cognitivo asociado al TEPT, también puede evaluarse en modelos en animales de TEPT, así como en sujetos humanos con TEPT, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### Esquizofrenia

La presente invención proporciona métodos de tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía) usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con esquizofrenia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión de la esquizofrenia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada a la esquizofrenia. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía). La esquizofrenia se caracteriza por un amplio espectro de psicopatología, incluyendo síntomas positivos tales como representaciones mentales anormales o distorsionadas (por ejemplo, alucinaciones, delirios), síntomas negativos caracterizados por una disminución de la motivación y acción adaptativa dirigida a objetivos (por ejemplo, anhedonia, aplanamiento afectivo, abulia) y deterioro cognitivo. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o ralentización de la progresión de uno o más síntomas positivos y/o negativos, así como del deterioro cognitivo, asociado a la esquizofrenia.

Además, existe una serie de otras enfermedades psiquiátricas, tales como el trastorno esquizotípico y esquizoafectivo, otras psicosis agudas y crónicas y el trastorno bipolar (en particular, la manía), que tienen una sintomatología solapada con la esquizofrenia. En algunas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o ralentización de la progresión de uno o más síntomas, así como del deterioro cognitivo, asociados al trastorno bipolar (en particular, la manía). Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas para el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía). La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

Se asocian trastornos cognitivos a la esquizofrenia. Preceden a la aparición de psicosis y están presentes en familiares no afectados. Las deficiencias cognitivas asociadas a la esquizofrenia constituyen un buen predictor para el resultado funcional y son una característica fundamental del trastorno. Las características cognitivas en la esquizofrenia reflejan una disfunción en los circuitos corticales frontales y del hipocampo. Los pacientes con esquizofrenia también presentan patologías del hipocampo tales como reducciones en el volumen del hipocampo, reducciones en el tamaño neuronal e hiperactividad disfuncional. También se ha documentado un desequilibrio en la excitación e inhibición en estas regiones del cerebro en pacientes esquizofrénicos, lo que sugiere que los fármacos dirigidos a los mecanismos inhibitorios podrían ser terapéuticos. Véanse, por ejemplo, Guidotti et al., *Psychopharmacology* 180: 191-205, 2005; Zierhut, *Psych. Res. Neuroimag.* 183:187-194, 2010; Wood et al., *Neuroimage* 52:62-63, 2010; Vinkers et al., *Expert Opin. Investig. Drugs* 19:1217-1233, 2009; Young et al., *Pharmacol. Ther.* 122:150-202, 2009.

Los modelos en animales son un recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para la esquizofrenia. Las características que caracterizan la esquizofrenia en modelos en animales normalmente se extienden a la esquizofrenia en seres humanos. Por tanto, se espera que la eficacia en dichos modelos en animales sea predictiva de la eficacia en seres humanos. En la técnica se conocen diversos modelos en animales de esquizofrenia.

Un modelo animal de esquizofrenia es el tratamiento prolongado con metionina. Los ratones tratados con metionina presentan una expresión deficiente de GAD67 en la corteza frontal y el hipocampo, similares a los notificados en el cerebro de pacientes con esquizofrenia postmortem. También presentan una inhibición prepulso de los déficits de sobresalto e interacción social (Tremolizzo *et al.*, *PNAS*, 99: 17095-17100, 2002). Otro modelo animal de esquizofrenia es el tratamiento con acetato de metilaoximetanol (MAM) en ratas. A ratas hembras preñadas se les administra MAM (20 mg/kg, intraperitoneal) el día 17 de gestación. El tratamiento con MAM recapitula un proceso de desarrollo patológico a fenotipos similares a la esquizofrenia en la descendencia, incluyendo cambios anatómicos, deficiencias conductuales y procesamiento alterado de la información neuronal. Más específicamente, las ratas tratadas con MAM muestran una densidad disminuida de interneuronas GABAérgicas positivas a parvalbúmina en partes de la corteza prefrontal y el hipocampo. En los ensayos conductuales, las ratas tratadas con MAM muestran una inhibición latente reducida. La inhibición latente es un fenómeno conductual en el que se reduce el aprendizaje acerca de un estímulo al que ha habido exposición previa con alguna consecuencia. Se cree que la presente tendencia a ignorar los estímulos anteriormente benignos y reducir la formación de asociación con dichos estímulos previene la sobrecarga sensorial. La baja inhibición latente es indicativa de psicosis. La inhibición latente puede someterse a ensayo en ratas de la siguiente manera. Las ratas se dividen en dos grupos. Un grupo se expone previamente a un tono durante múltiples ensayos. El otro grupo no tiene presentación de tono. Ambos grupos se exponen después a un procedimiento de condicionamiento por miedo auditivo, en el que el mismo tono se presenta simultáneamente con un estímulo nocivo, por ejemplo, una descarga eléctrica en el pie. Posteriormente, a ambos grupos se les presenta el tono y se controla el cambio en la actividad locomotora de las ratas durante la presentación del tono. Después del acondicionamiento por miedo, las ratas responden a la presentación del tono reduciendo fuertemente la actividad locomotora. Sin embargo, el grupo que ha estado expuesto al tono antes del período de condicionamiento muestra una fuerte inhibición latente: se reduce la supresión de la actividad locomotora en respuesta a la presentación del tono. Las ratas tratadas con MAM, por el contrario, muestran una inhibición latente deteriorada. Es decir, la exposición al tono previamente al procedimiento de condicionamiento por miedo no tiene un efecto significativo sobre la supresión del condicionamiento por miedo. (véase Lodge *et al.*, *J. Neurosci.*, 29:2344-2354, 2009). Dichos modelos en animales de esquizofrenia pueden usarse para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía).

Las ratas tratadas con MAM muestran una respuesta locomotora significativamente potenciada (o actividad locomotora anormal) a la administración de dosis bajas de D-anfetamina. Las ratas tratadas con MAM también muestran un número significativamente mayor de neuronas de dopamina (DA) ventro-tegmentales de disparo espontáneo. Se cree que estos resultados son consecuencia de una actividad hipocámpica excesiva porque en ratas tratadas con MAM, la inactivación del hipocampo ventral (Hipv) (por ejemplo, mediante la administración intra-Hipv de un bloqueante de canales de sodio, tetrodotoxina (TTX) a ratas MAM) invirtió la actividad de la población de neuronas DA elevada y también normalizó el comportamiento locomotor inducido por anfetaminas aumentado. Se cree que la correlación de la disfunción hipocámpica y la hipersensibilidad del sistema DA subyace a la respuesta aumentada a la anfetamina en los animales tratados con MAM y la psicosis en pacientes con esquizofrenia. Véase Lodge D. J. *et al. Neurobiology of Disease* (2007), 27(42), 11424-11430. El uso de ratas tratadas con MAM en el estudio anterior puede ser adecuado para su uso para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía). Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la presente invención pueden evaluarse, usando animales tratados con MAM, para determinar sus efectos sobre la regulación del hipocampo central (Hipv), sobre la actividad de la población de neuronas DA elevada y sobre la respuesta locomotora hiperactiva a la anfetamina en los animales tratados con MAM.

En ratas tratadas con MAM, la disfunción hipocámpica (HPC) conduce a la hiperactividad del sistema de dopamina. Un modulador alostérico positivo para benzodiazepinas (PAM), selectivo para la subunidad  $\alpha 5$  del receptor GABA<sub>A</sub>, SH-053-2'F-R-CH<sub>3</sub>, se somete a ensayo para determinar su efecto en la salida del hipocampo (HPC). También se examina el efecto de SH-053-2'FR-CH<sub>3</sub> sobre la respuesta locomotora hiperactiva a la anfetamina en animales tratados con MAM. El  $\alpha 5$ GABAAR PAM reduce el número de neuronas DA espontáneamente activas en el área ventro-tegmental (VTA) de ratas MAM a los niveles observados en ratas tratadas con solución salina (grupo control), tanto cuando se administran por vía sistémica como cuando se infunden directamente en el HPC ventral. Además, las neuronas de HPC tanto en animales tratados con solución salina como en animales tratados con MAM muestran respuestas evocadas por la corteza disminuidas después del tratamiento con  $\alpha 5$ GABAAR PAM. Asimismo, la respuesta locomotora aumentada a la anfetamina observada en ratas tratadas con MAM se reduce después del tratamiento con  $\alpha 5$ GABAAR PAM. Véase Gill K. M *et al. Neuropsychopharmacology* (2011), 1-9. El uso de ratas tratadas con MAM en el estudio anterior puede ser adecuado para su uso en la presente invención para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía). Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la presente invención

pueden evaluarse, usando animales tratados con MAM, para determinar sus efectos sobre la salida del hipocampo (HPC) y sobre la respuesta locomotora hiperactiva a la anfetamina en los animales tratados con MAM.

5 La administración de MAM a ratas preñadas en el día embrionario 15 (E15) deteriora gravemente la memoria espacial o la capacidad de aprender la ubicación espacial de cuatro elementos en un laberinto radial de ocho brazos en la descendencia. Asimismo, las ratas tratadas con MAM del día embrionario 17 (E17) pueden alcanzar el nivel de desempeño de las ratas de control en las etapas iniciales del entrenamiento, pero no pueden procesar ni recuperar información espacial cuando se interpone un retraso de 30 minutos, lo que indica un deterioro significativo en la memoria de trabajo. Véase Gourevitch R. et al. (2004). *Behav. Pharmacol*, 15, 287-292. Dichos modelos en animales de esquizofrenia pueden usarse para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía).

15 La escalada (AIC) y el estereotipo (AIS) inducidos por apomorfina en ratones es otro modelo animal útil en la presente invención. Los agentes se administran a ratones a un nivel de dosis deseado (por ejemplo, a través de administración intraperitoneal). Posteriormente, por ejemplo, treinta minutos más tarde, los ratones experimentales se inducen con apomorfina (por ejemplo, con 1 mg/kg sc). Cinco minutos después de la inyección de apomorfina, se puntúan y se registran para cada animal el síndrome de olfatear-lamer-roer (comportamiento estereotipado) y el comportamiento de escalada inducidos por apomorfina. Las lecturas pueden repetirse cada 5 minutos durante una sesión de ensayo de 30 minutos. Las puntuaciones para cada animal se totalizan durante la sesión de ensayo de 30 minutos para cada síndrome (comportamiento estereotipado y escalada). Si un efecto alcanzó al menos un 50 % de inhibición y un valor de  $DI_{50}$  (intervalo de confianza del 95 %) se calcula usando un cálculo de mínimos cuadrados no lineal con predicción inversa. Las puntuaciones medias de escalada y estereotipado pueden expresarse como un porcentaje de los valores de control observados en ratones tratados con vehículo (por ejemplo, tratados con solución salina) que reciben apomorfina. Véase Grauer S. M. et al. *Psychopharmacology* (2009) 204, 37-48. Este modelo en ratones puede usarse para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención en el tratamiento de la esquizofrenia o el trastorno bipolar (en particular, la manía).

30 La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la esquizofrenia también puede evaluarse en modelos en animales de esquizofrenia o trastorno bipolar (en particular, la manía), así como en sujetos humanos con esquizofrenia, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### **Esclerosis lateral amiotrófica (ELA)**

35 La presente invención proporciona adicionalmente métodos de tratamiento de la ELA usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con ELA. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión de la ELA. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada a la ELA. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión de la ELA. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión, de uno o más síntomas asociados a la ELA. En determinadas realizaciones, el síntoma que se ha de tratar es el deterioro cognitivo. Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas para el tratamiento de la ELA. La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

50 Además de la degeneración de las neuronas motoras la ELA se caracteriza por la degeneración neuronal en la corteza entorrinal y el hipocampo, déficits de memoria y la hiperexcitabilidad neuronal en diferentes áreas del cerebro, tales como la corteza.

La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la ELA o el deterioro cognitivo asociado a la ELA, también puede evaluarse en modelos en animales de ELA, así como en sujetos humanos con ELA, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### **Deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer**

60 La presente invención proporciona adicionalmente métodos de tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer usando las composiciones de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende mejorar la función cognitiva en pacientes con deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende ralentizar o retrasar la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende reducir la velocidad de declive de la función cognitiva asociada al deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la

progresión, de uno o más síntomas asociados al deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. Los métodos y composiciones pueden usarse para pacientes humanos en aplicaciones clínicas para el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. La dosis de la composición y el intervalo de dosificación para el método es, como se describe en el presente documento, unos que sean seguros y eficaces en esas aplicaciones.

Las terapias que se usan en el tratamiento del cáncer, incluyendo la quimioterapia, la radiación o combinaciones de las mismas, pueden provocar deterioro cognitivo en los pacientes, en funciones tales como la memoria, el aprendizaje y la atención. La citotoxicidad y otros efectos secundarios adversos sobre el cerebro de las terapias contra el cáncer son la base de esta forma de deterioro cognitivo, que puede persistir durante décadas. (Dietrich *et al.*, *Oncologist* 13:1285-95, 2008; Soussain *et al.*, *Lancet* 374:1639-51, 2009).

El deterioro cognitivo después de las terapias contra el cáncer refleja una disfunción en los circuitos corticales frontales y del hipocampo que son esenciales para la cognición normal. En modelos en animales, la exposición a quimioterapia o radiación afecta negativamente al desempeño en ensayos de cognición que dependen específicamente de estos sistemas cerebrales, especialmente el hipocampo (Kim *et al.*, *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang *et al.*, *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). Por tanto, los fármacos dirigidos a estos sistemas corticales y del hipocampo podrían ser neuroprotectores en pacientes que reciben terapias contra el cáncer y eficaces en el tratamiento de los síntomas de deterioro cognitivo que pueden durar más allá de las intervenciones utilizadas como terapias contra el cáncer.

Los modelos en animales sirven como un recurso importante para desarrollar y evaluar tratamientos para el deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. Las características que caracterizan el deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer en modelos en animales generalmente se extienden al deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer en seres humanos. Por tanto, se espera que la eficacia en dichos modelos en animales sea predictiva de la eficacia en seres humanos. Se conocen en la técnica diversos modelos en animales de deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer.

Los ejemplos de modelos en animales de deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer incluyen el tratamiento de animales con agentes antineoplásicos tales como la ciclofosfamida (CYP) o con radiación, por ejemplo, rayos gamma de <sup>60</sup>Co. (Kim *et al.*, *J. Radiat. Res.* 49:517-526, 2008; Yang *et al.*, *Neurobiol. Learning and Mem.* 93:487-494, 2010). La función cognitiva de los modelos en animales de deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer puede después someterse a ensayo con ensayos cognitivos para someter a ensayo la eficacia de los métodos y las composiciones de la invención en el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer. La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, así como en sujetos humanos con deterioro cognitivo relacionado con la terapia contra el cáncer, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

#### 40 Enfermedad de Parkinson (EP)

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurológico caracterizado por una disminución de los movimientos voluntarios. El paciente afectado tiene una reducción de la actividad motora y movimientos voluntarios más lentos en comparación con el individuo normal. El paciente tiene una cara de "máscara" característica, una tendencia a apresurarse al caminar, postura inclinada y debilidad generalizada de los músculos. Existe una rigidez "de tubería de plomo" típica de los movimientos pasivos. Otra característica importante de la enfermedad es el temblor de las extremidades que se produce en reposo y disminuye durante los movimientos.

La enfermedad de Parkinson, cuya etiología se desconoce, pertenece a un grupo de los trastornos del movimiento más comunes denominado parkinsonismo, que afecta aproximadamente a una persona por mil. Estos otros trastornos agrupados con el nombre de parkinsonismo pueden ser el resultado de una infección vírica, sífilis, arteriosclerosis y traumatismos y de la exposición a sustancias químicas tóxicas y narcóticos. Sin embargo, se cree que la pérdida inadecuada de la estabilidad sináptica puede conducir a la interrupción de los circuitos neuronales y a enfermedades del cerebro. Ya sea como resultado de la genética, el consumo de drogas, el proceso de envejecimiento, las infecciones víricas u otras causas diversas, la disfunción en la comunicación neuronal se considera la causa subyacente de muchas enfermedades neurológicas, tales como la EP (Myrrhe van Spronsen y Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214).

Independientemente de la causa de la enfermedad, la característica patológica principal es la degeneración de las células dopaminérgicas en los ganglios basales, especialmente en la sustancia negra. Debido a la muerte prematura de las neuronas que contienen dopamina en la sustancia negra, la estructura más grande de los ganglios basales, el estriado, tendrá una entrada reducida desde la sustancia negra dando como resultado una disminución de la liberación de dopamina. La comprensión de la patología subyacente condujo a la introducción del primer tratamiento exitoso que puede aliviar la enfermedad de Parkinson. Prácticamente todos los enfoques de la terapia de la enfermedad se basan en el reemplazo de dopamina. Los fármacos que se usan actualmente en el tratamiento pueden convertirse en dopamina después de cruzar la barrera hematoencefálica o pueden aumentar la síntesis de

dopamina y reducir su descomposición. Desafortunadamente, el principal evento patológico, la degeneración de las células en la sustancia negra, no se corrige. La enfermedad sigue progresando y, con frecuencia, después de un tiempo determinado, el tratamiento de reemplazo de dopamina perderá su eficacia.

5 La presente invención proporciona métodos de tratamiento de la EP usando la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión de la EP. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados a la EP. En determinadas realizaciones, el síntoma que se ha de tratar es el deterioro cognitivo. Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la divulgación pueden usarse para mejorar los trastornos motores/cognitivos sintomáticos de la enfermedad de Parkinson. Además, los métodos y las composiciones de la divulgación pueden ser útiles para tratar el deterioro de la memoria sintomático de la enfermedad de Parkinson.

15 Existe una serie de modelos en animales para la EP. Los modelos en animales de ejemplo para la EP incluyen el modelo de reserpina, el modelo de metanfetamina, el modelo de 6-hidroxidopamina (6-OHDA), el modelo de 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), el modelo de paraquat (PQ)-Maneb, el modelo de rotenona, el modelo de 3-nitrotirosina y los modelos genéticos usando ratones transgénicos. Los modelos transgénicos incluyen ratones que expresan  $\alpha$ -sinucleína en exceso, expresan formas mutantes humanas de  $\alpha$ -sinucleína o ratones que expresan mutaciones de LRKK2. Véase la revisión de estos modelos de Ranjita B. et al. (Ranjita B. et al. *BioEssays* **2002**, 24, 308-318). Se puede obtener información adicional sobre estos modelos en animales en Jackson Laboratories (véase también <http://research.jax.org/grs/parkinsons.html>), así como en numerosas publicaciones que desvelan el uso de estos modelos validados.

20 La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la EP o el deterioro cognitivo asociado a la EP, puede evaluarse en cualquiera de los modelos en animales de la EP anteriores, así como en sujetos humanos con EP, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### Autismo

30 "Autismo", como se usa en el presente documento, se refiere a un trastorno del espectro autista caracterizado por un trastorno del desarrollo neuronal que conduce a una interacción social y una comunicación deterioradas por un comportamiento restringido y repetitivo, "Trastorno del espectro autista" se refiere a un grupo de discapacidades del desarrollo que incluye: autismo; síndrome de Asperger; trastorno generalizado del desarrollo no especificado de otra manera (TGD-NEOM o autismo atípico); síndrome de Rett; y trastorno desintegrador infantil.

40 El autismo es un trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por una disfunción en tres dimensiones conductuales básicas: conductas repetitivas, déficits sociales y déficits cognitivos. El dominio del comportamiento repetitivo implica comportamientos compulsivos, apegos inusuales a los objetos, adherencia rígida a las rutinas o rituales y manierismos motores repetitivos tales como estereotipos y conductas autoestimulantes. La dimensión del déficit social implica déficits en las interacciones sociales recíprocas, falta de contacto visual, capacidad disminuida para mantener una conversación y habilidades de interacción diaria disminuidas. Los déficits cognitivos pueden incluir anomalías del lenguaje. El autismo es un trastorno neurológico incapacitante que afecta a miles de estadounidenses y abarca varios subtipos, con diversas presuntas causas y pocos tratamientos de mejora documentados. Los trastornos del espectro autista pueden estar presentes al nacer o pueden aparecer más tarde, por ejemplo, a los dos o tres años. No existen marcadores biológicos claros para el autismo. El diagnóstico del trastorno se realiza considerando el grado en el que el niño coincide con el síndrome conductual, que se caracteriza por habilidades comunicativas deficientes, peculiaridades en las capacidades cognitivas y sociales y patrones conductuales inadaptados. La disfunción en la comunicación neuronal se considera una de las causas subyacentes del autismo (Myrrhe van Spronsen y Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214).

50 La presente invención proporciona métodos de tratamiento del autismo usando la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del autismo. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados al autismo. En determinadas realizaciones, el síntoma que se trata es el déficit cognitivo. Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la divulgación pueden usarse para mejorar los déficits motores/cognitivos sintomáticos del autismo.

### Retraso mental

60 El retraso mental es un trastorno generalizado caracterizado por una función cognitiva significativamente deteriorada y déficits en las conductas adaptativas. El retraso mental con frecuencia se define como una puntuación de Coeficiente Intelectual (CI) inferior a 70. Las causas innatas se encuentran entre muchas de las causas subyacentes del retraso mental. La disfunción en la comunicación neuronal también se considera una de las causas subyacentes del retraso mental (Myrrhe van Spronsen y Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **2010**, 10, 207-214).

En algunos casos, el retraso mental incluye, pero sin limitación, el síndrome de Down, el síndrome velocardiofacial, el síndrome del alcoholismo fetal, el síndrome del cromosoma X frágil, el síndrome de Klinefelter, la neurofibromatosis, el hipotiroidismo congénito, el síndrome de Williams, la fenilcetonuria (PKU), el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Prader-Willi, el síndrome de Phelan-McDermid, el síndrome de Mowat-Wilson, la ciliopatía, el síndrome de Lowe y el retraso mental ligado al cromosoma X de tipo siderium. El síndrome de Down es un trastorno que incluye una combinación de defectos de nacimiento, incluyendo cierto grado de retraso mental, rasgos faciales característicos y, con frecuencia, defectos cardíacos, aumento de infecciones, problemas de visión y audición y otros problemas de salud. El síndrome del cromosoma X frágil es una forma prevalente de retraso mental hereditario, que ocurre con una frecuencia de 1 en 4.000 hombres y 1 en 8.000 mujeres. El síndrome también se caracteriza por retraso en el desarrollo, hiperactividad, trastorno por déficit de atención y comportamiento de tipo autista. No existe un tratamiento eficaz para el síndrome del cromosoma X frágil.

La presente invención contempla el tratamiento del retraso mental leve, el retraso mental moderado, el retraso mental grave, el retraso mental profundo y el retraso mental de gravedad no especificada. Dicho retraso mental puede asociarse, pero no necesariamente, a cambios cromosómicos, (por ejemplo, el síndrome de Down debido a la trisomía 21), la herencia, el embarazo y los problemas perinatales y otros trastornos mentales graves. La presente invención proporciona métodos de tratamiento del retraso mental usando la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del retraso mental. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados al retraso mental. En determinadas realizaciones, el síntoma que se trata es el déficit/deterioro cognitivo. Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la divulgación pueden usarse para mejorar los deterioros motores/cognitivos sintomáticos del retraso mental.

Se han desarrollado varios modelos en animales para el retraso mental. Por ejemplo, se ha desarrollado un modelo en ratón con genes inactivados para el síndrome del cromosoma X frágil. El síndrome del cromosoma X frágil es una forma común de retraso mental provocado por la ausencia de la proteína FMR1, FMRP. Se han identificado dos homólogos de FMRP, FXR1P y FXR2P. FXR2P muestra una alta expresión en el cerebro y los testículos, como FMRP. Se cree que tanto los ratones con los genes *Fxr2* y *Fmr1* inactivados como los ratones con los genes *Fmr1/Fxr2* doblemente inactivados son modelos útiles para el retraso mental, tal como el síndrome del cromosoma X frágil. Véase, Bontekoe C. J. M. et al. *Hum. Mol. Genet.* 2002, 11 (5): 487-498. La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del retraso mental o el déficit/deterioro cognitivo asociado al retraso mental, puede evaluarse en estos modelos en ratones y otros modelos en animales desarrollados para el retraso mental, así como en sujetos humanos con retraso mental, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

### **Comportamiento compulsivo (trastorno obsesivo compulsivo)**

El trastorno obsesivo compulsivo ("TOC") es un trastorno mental que se caracteriza con mayor frecuencia por pensamientos no deseados, repetitivos e intrusivos (obsesiones) que dan como resultado comportamientos compulsivos y actos mentales que un individuo se siente impulsado a realizar (compulsión). Los datos epidemiológicos actuales indican que el TOC es el cuarto trastorno mental más común en los Estados Unidos. Algunos estudios sugieren que la prevalencia del TOC está entre el uno y el tres por ciento, aunque la prevalencia del TOC clínicamente reconocido es mucho más baja, lo que sugiere que muchas personas con el trastorno pueden no estar diagnosticadas. Los pacientes con TOC con frecuencia son diagnosticados por un psicólogo, psiquiatra o psicoanalista de acuerdo con los criterios diagnósticos del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales, revisión del texto de la 4ª edición (DSM-IV-TR) (2000) que incluyen características de las obsesiones y las compulsiones. Las características de la obsesión incluyen: (1) pensamientos recurrentes y persistentes, impulsos o imágenes que se experimentan como intrusivos y que provocan ansiedad o angustia fuertes; (2) los pensamientos, impulsos o imágenes no son simplemente preocupaciones excesivas acerca de problemas de la vida real; y (3) la persona intenta ignorar o suprimir dichos pensamientos, impulsos o imágenes o neutralizarlos con algún otro pensamiento o acción. La persona reconoce que los pensamientos, impulsos o imágenes obsesivos son producto de su propia mente y no se basan en la realidad. Las características de la compulsión incluyen: (1) comportamientos repetitivos o actos mentales que la persona se siente impulsada a realizar en respuesta a una obsesión o de acuerdo con reglas que deben aplicarse de manera rígida; (2) los comportamientos o actos mentales tienen como objetivo evitar o reducir la angustia o evitar algún evento o situación temida; sin embargo, estos comportamientos o actos mentales no están realmente conectados con el problema o son excesivos.

Las personas con TOC suelen realizar tareas (o compulsión) para buscar alivio de la ansiedad relacionada con la obsesión. Los comportamientos repetitivos, tales como lavarse las manos, contar, comprobar o limpiar, con frecuencia se realizan con la esperanza de evitar pensamientos obsesivos o hacer que desaparezcan. La realización de estos "rituales", sin embargo, solo proporciona un alivio temporal. Las personas con TOC también pueden ser diagnosticadas con un espectro de otros trastornos mentales, tales como trastorno de ansiedad generalizada, anorexia nerviosa, ataque de pánico o esquizofrenia.

La disfunción en la comunicación neuronal se considera una de las causas subyacentes del trastorno obsesivo (Myrre van Spronsen y Casper C. Hoogenraad, *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2010, 10, 207-214). Los estudios

sugieren que el TOC puede estar relacionado con niveles anormales de un neurotransmisor denominado serotonina. El tratamiento de primera línea para el TOC consiste en terapia conductual, terapia cognitiva y medicamentos. Los medicamentos para el tratamiento incluyen inhibidores de la recaptación de serotonina (IRS) tales como paroxetina (Seroxat™, Paxil®, Xetanor™, ParoMerck™, Rexetin™), sertralina (Zoloft®, Stimuloton™), fluoxetina (Prozac®, Bioxetin™), escitalopram (Lexapro®) y fluvoxamina (Luvox®), así como los antidepresivos tricíclicos, en particular clomipramina (Anafranil®). También se usan benzodiazepinas en el tratamiento. Hasta un 40 a 60 % de los pacientes, sin embargo, no responden adecuadamente a la terapia con IRS y una proporción aún superior de pacientes no experimenta una remisión completa de sus síntomas.

10 La presente invención proporciona métodos de tratamiento del TOC usando la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión del TOC. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados al TOC. En determinadas realizaciones, el síntoma que se trata es el déficit cognitivo. Por ejemplo, los métodos y las composiciones de la divulgación pueden usarse para tratar los  
15 déficits cognitivos en el TOC y/o para mejorar la función cognitiva en pacientes con TOC. Se ha desarrollado un modelo en rata sensibilizada con quinpirol para el TOC. El comportamiento de comprobación compulsiva de las ratas sensibilizadas con quinpirol se somete a interrupción, que es un atributo característico de las compulsiones del TOC. La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento del TOC o los déficits cognitivos asociados al TOC, puede evaluarse en este modelo en rata y en otros modelos en animales desarrollados  
20 para el TOC, así como en sujetos humanos con TOC, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

#### Adicción a sustancias

25 La adicción a sustancias (por ejemplo, la drogadicción, la adicción a sustancias alcohólicas) es un trastorno mental. La adicción a sustancias no se desencadena instantáneamente tras la exposición a la sustancia de abuso. Más bien, implica múltiples adaptaciones neuronales complejas que se desarrollan con diferentes cursos de tiempo que varían de horas a días o meses (Kauer J. A. *Nat. Rev. Neurosci.* **2007**, 8, 844-858). El camino hacia la adicción a sustancias generalmente comienza con el uso voluntario de una o más sustancias controladas, tales como  
30 narcóticos, barbitúricos, metanfetaminas, alcohol, nicotina y cualquiera de una diversidad de otras sustancias controladas. Con el tiempo, con el uso prolongado de la sustancia o sustancias controladas, la capacidad voluntaria de abstenerse de la sustancia o sustancias controladas se ve comprometida debido a los efectos del uso prolongado sobre la función cerebral y, por tanto, sobre el comportamiento. Como tal, adicción a sustancias generalmente se caracteriza por la necesidad imperiosa, la búsqueda y el uso compulsivos de la sustancia que persisten incluso ante  
35 las consecuencias negativas. La necesidad imperiosa puede representar cambios en la neurobiología subyacente del paciente, que probablemente deben abordarse de manera significativa si se desea obtener una recuperación. La adicción a sustancias también se caracteriza en muchos casos por síntomas de abstinencia, que para algunas sustancias son potencialmente mortales (por ejemplo, alcohol, barbitúricos) y en otros pueden producir una morbilidad considerable (que puede incluir náuseas, vómitos, fiebre, mareos y sudoración profusa), angustia y  
40 disminución de la capacidad para obtener la recuperación. Por ejemplo, el alcoholismo, también conocido como dependencia del alcohol, es una de esas adicciones a sustancias. El alcoholismo se caracteriza principalmente por cuatro síntomas, que incluyen necesidad imperiosa, pérdida de control, dependencia física y tolerancia. Estos síntomas también pueden caracterizar las adicciones a otras sustancias controladas. La necesidad imperiosa de alcohol, así como de otras sustancias controladas, con frecuencia es tan fuerte como la necesidad de alimento o  
45 agua. Por tanto, un alcohólico puede continuar bebiendo a pesar de las graves ramificaciones familiares, de salud y/o legales.

Trabajos recientes que exploran los efectos del abuso del alcohol, los estimulantes centrales y los opiáceos sobre el sistema nervioso central (SNC) han demostrado una diversidad de efectos adversos relacionados con la salud  
50 mental, incluyendo deterioros cognitivos inducidos por sustancias. Véase, Nyberg F. *Cognitive Impairments in Drug Addicts*, Capítulo 9. En varios laboratorios y clínicas, se observan daños sustanciales de la función cerebral como resultado de estas drogas. Entre los efectos dañinos de las drogas sobre el cerebro están los que contribuyen a la obsolescencia acelerada. Una observación que ha recibido especial atención durante los últimos años es que los usuarios crónicos de drogas muestran un deterioro pronunciado en las áreas del cerebro asociadas a la función ejecutora y de la memoria. Una neuroadaptación notable provocada por drogas adictivas, tales como el alcohol, los  
55 estimulantes centrales y los opiáceos implica una disminución de la neurogénesis en la zona subgranular (ZSG) del hipocampo. De hecho, se ha propuesto que la disminución de la neurogénesis adulta en la ZSG podría modificar la función hipocámpica de manera que contribuya a la recaída y un comportamiento adictivo mantenido. También plantea la posibilidad de que la disminución de la neurogénesis puede contribuir a déficits cognitivos provocados por estas drogas.  
60

La presente invención proporciona métodos de tratamiento de la adicción a sustancias usando la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención. En determinadas realizaciones, el tratamiento comprende prevenir o ralentizar la progresión de la adicción a sustancias. En determinadas realizaciones, el tratamiento  
65 comprende el alivio, la mejora o la ralentización de la progresión de uno o más síntomas asociados a la adicción a sustancias. En determinadas realizaciones, el síntoma que se ha de tratar es el deterioro cognitivo. Por ejemplo, los

métodos y composiciones de la divulgación pueden usarse para tratar el deterioro cognitivo y/o para mejorar la función cognitiva en pacientes con adicción a sustancias.

5 Se han desarrollado varios modelos en animales para estudiar la adicción a sustancias. Por ejemplo, se ha desarrollado un modelo en rata Marchigian Sardinian que prefiere alcohol (msP) genéticamente seleccionada para estudiar la neurobiología del alcoholismo. Véase, Ciccocioppo R. et al. *Substance addiction Biology* **2006**, 11, 339-355. La eficacia de los métodos y las composiciones de la presente invención en el tratamiento de la adicción a sustancias o el deterioro cognitivo asociado a la adicción a sustancias, también puede evaluarse en modelos en animales de adicción a sustancias, así como en sujetos humanos con adicción a sustancias, usando una diversidad de ensayos cognitivos conocidos en la técnica, como se ha analizado anteriormente.

15 Los métodos apropiados de administración de las composiciones de liberación prolongada de la invención también dependerán, por ejemplo, de la edad del sujeto, de si el sujeto está activo o inactivo en el momento de la administración, de si el sujeto tiene deterioro cognitivo en el momento de la administración o el grado del deterioro. En algunas realizaciones, la composición de levetiracetam de liberación prolongada de la invención se administra por vía oral, por ejemplo, a un sujeto mediante ingestión. En algunas realizaciones, la composición administrada por vía oral se administra mediante un dispositivo de liberación prolongada.

20 Un experto habitual en la materia entenderá que las composiciones y los métodos que se describen en el presente documento pueden adaptarse y modificarse según sea apropiado para la aplicación que se aborda y que las composiciones y los métodos que se describen en el presente documento pueden emplearse en otras aplicaciones adecuadas, y que dichas otras adiciones y modificaciones no se apartarán del alcance del presente documento.

25 La presente invención se entenderá mejor a partir de los Detalles Experimentales a continuación. Sin embargo, un experto en la materia apreciará fácilmente que los métodos y resultados específicos que se analizan son meramente ilustrativos de la invención como se describe más detalladamente en las realizaciones a continuación.

### Ejemplos

30 **Ejemplo 1: Un proceso para fabricar composiciones de liberación prolongada que comprenden 190 mg de levetiracetam**

**Tabla 1**

Ingrediente	Funcionalidad	Comprimido A (mg/comprimido)	Comprimido B (mg/comprimido)	Comprimido C (mg/comprimido)
Levetiracetam Base	PAF	190,0	190,0	190,0
Hipromelosa (Methocel™ K15M CR)	Formador de matriz	300,0	-	-
Hipromelosa (Methocel™ K100M premium CR)	Formador de matriz	-	300,0	300,0
Dióxido de silicio coloidal	Sustancia de deslizamiento	1,2	1,2	1,2
Celulosa Microcristalina Silicificada ProSolv™ HD90	Diluyente	102,8	102,8	-
Encompress, fosfato dicálcico anhidro	Diluyente	-	-	102,8
Estearato de magnesio	Lubricante	6,0	6,0	6,0
Total		600	600	600

35 Se fabrican tres comprimidos de liberación prolongada A, B y C que comprenden 190 mg de levetiracetam como se muestra en la **Tabla 1** siguiendo el proceso que se ejemplifica en el diagrama de flujo de la **Figura 1**. El proceso que se ejemplifica en el diagrama de flujo de la **Figura 9** también podría usarse. En resumen, se tamiza celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ SMCC HD90 (o Encompress, fosfato dicálcico anhidro) a través del tamiz de malla desaglomerado n.º 30 de los EE.UU. y después se mezcla con dióxido de silicio coloidal (mezclador en V de 16 ct; 75 rev ± 5 rev). La muestra mezclada se hace pasar después por el impulsor Round 1601 (tamiz 2A024R). También se tamizan 190 mg de levetiracetam e hipromelosa 2208 (Methocel™ K15M Premium CR) (o Methocel™

K100M Premium CR) a través del tamiz de malla desaglomerado n.º 30 de los EE.UU. y después se mezclan en una mezcladora de cono inclinado de 0,028 m<sup>3</sup> (1 pie<sup>3</sup>) (250 rev ± 5 rev) con la celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90 y el dióxido de silicio coloidal. Esta muestra mezclada se hace pasar después por el impulsor Round 1601 (tamiz 2A024R) y después se mezcla en una mezcladora de cono inclinado de 0,028 m<sup>3</sup> (1 pie<sup>3</sup>) (125 rev ± 5 rev) con estearato de magnesio tamizado (HyQual®) (tamizado a través del tamiz de malla desaglomerado n.º 30 de los EE.UU.). Las muestras mezcladas se comprimen en comprimidos. Opcionalmente, los comprimidos se recubren adicionalmente con película con un recubrimiento a base de hipromelosa (a base de HPMC), tal como el sistema de recubrimiento pelicular completo Opadry®.

**Ejemplo 2: Perfil de disolución de las composiciones de liberación prolongada que comprenden 190 mg de levetiracetam**

La **Tabla 2** a continuación muestra el perfil de disolución para el Comprimido A de liberación prolongada de 190 mg de levetiracetam de la **Tabla 1**.

**Tabla 2**

<b>Ensayo</b>	<b>Resultados (Tiempo: Porcentajes de disolución)</b>
Disolución	1 h: 29 % 3 h: 51 % 12 h: 92 %

Quando el Comprimido A de liberación prolongada se coloca en una diversidad de concentraciones de EtOH en HCL 0,1 N, no se observa absorción rápida de dosis.

**Ejemplo 3: Un proceso para fabricar composiciones de liberación prolongada que comprenden 220 mg de levetiracetam**

**Tabla 3**

<b>Ingrediente</b>	<b>Funcionalidad</b>	<b>Comprimido A (mg/comprimido)</b>	<b>Comprimido B (mg/comprimido)</b>
Levetiracetam	PAF	220,0	220,0
Hipromelosa (Methocel™ K15M CR)	Formador de matriz	280,0	347,5
Dióxido de silicio coloidal	Sustancia de deslizamiento	1,2	1,4
Celulosa Microcristalina Silicificada ProSolv™ HD90	Diluyente	92,8	119,2
Estearato de magnesio	Lubricante	6,0	6,7
<b>Total</b>		<b>600</b>	<b>695</b>

Dos comprimidos de liberación prolongada D y E que comprenden 220 mg de levetiracetam como se muestra en la **Tabla 3** se fabrican siguiendo el proceso que se ejemplifica en el diagrama de flujo de la **Figura 1**. El proceso que se ejemplifica en el diagrama de flujo de la **Figura 9** también podría usarse. En resumen, se tamiza celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ SMCC HD90 (o Encompress, fosfato dicálcico anhidro) a través del tamiz de malla desaglomerado n.º 30 de los EE.UU. y después se mezcla con dióxido de silicio coloidal (mezclador en V de 16 ct; 75 rev ± 5 rev). La muestra mezclada se hace pasar después por el impulsor Round 1601 (tamiz 2A024R). También se tamizan 220 mg de levetiracetam e hipromelosa 2208 (Methocel™ K15M Premium CR) (o Methocel™ K100M Premium CR) a través del tamiz de malla desaglomerado n.º 30 de los EE.UU. y después se mezclan en una mezcladora de cono inclinado de 0,028 m<sup>3</sup> (1 pie<sup>3</sup>) (250 rev ± 5 rev) con la celulosa microcristalina silicificada ProSolv™ HD90 y el dióxido de silicio coloidal. Esta muestra mezclada se hace pasar después por el impulsor Round 1601 (tamiz 2A024R) y después se mezcla en una mezcladora de cono inclinado de 0,028 m<sup>3</sup> (1 pie<sup>3</sup>) (125 rev ± 5 rev) con estearato de magnesio tamizado (HyQual®) (tamizado a través del tamiz de malla desaglomerado

n.º 30 de los EE.UU.). Las muestras mezcladas se comprimen en comprimidos. Opcionalmente, los comprimidos se recubren adicionalmente con película con un recubrimiento a base de hipromelosa (a base de HPMC), tal como el sistema de recubrimiento pelicular completo Opadry®.

5 **Ejemplo 4: Perfil de disolución de las composiciones de liberación prolongada que comprenden 220 mg de levetiracetam**

La **Tabla 4** a continuación muestra el perfil de disolución para el comprimido de liberación prolongada de 220 mg de levetiracetam de la **Tabla 3**.

10

**Tabla 4**

<b>Ensayo</b>	<b>Resultados (Tiempo: Porcentajes de disolución)</b>
Disolución	1 h: 28 % 3 h: 49 % 12 h: 91 %

15 Cuando el Comprimido D de liberación prolongada se coloca en una diversidad de concentraciones de EtOH en HCl 0,1 N, no se observa absorción rápida de dosis.

**Ejemplo 5: Evaluación de composiciones de liberación prolongada de 190 mg de levetiracetam en farmacocinética en perros**

20 Visión general

El propósito de este estudio es recoger muestras para investigar la farmacocinética de nuevas formulaciones de liberación prolongada de levetiracetam (190 mg) en perros machos después de la administración oral. La **Tabla 1** proporciona una descripción de las tres formulaciones utilizadas en este estudio (Comprimidos A, B y C de 190 mg).

25

Animales

En estos estudios se usan treinta perros machos de raza pura con tratamientos previos de la colonia madre Covance. Los animales se aclimatan a las condiciones de estudio durante aproximadamente tres días antes de la administración de la dosis. En la dosificación, los animales pesan entre 8,4 y 12,8 kg y tienen entre 1 y 2 años de edad. Todos los animales se alojan en jaulas individuales de acero inoxidable durante la aclimatación y el período de ensayo, excepto durante los períodos de combinación de acuerdo con los SOP de Covance. Se proporciona dieta para perros Harlan Teklad 2021 certificado, con 21 % de proteína, a demanda a menos que se especifique lo contrario para la administración de la dosis. Se proporciona agua fresca todos los días, a demanda. Los controles ambientales para la habitación de los animales se establecen para mantener una temperatura de 20 °C (68 °F) a 26,11 °C (79 °F), una humedad relativa del 50 ± 20 % y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Según sea necesario, el ciclo de oscuridad de 12 horas se interrumpe para adaptarse a los procedimientos de estudio.

35

Diseño del estudio

40

En este estudio se utilizan cinco grupos de perros (N = 6 por grupo). Un comprimido de liberación inmediata de 250 mg de levetiracetam (LEV LI) se administra con una posología oral de 250 mg DVD (una dosis total de 500). Un comprimido de levetiracetam de liberación prolongada de 500 mg (LEV LP) se administra como una dosis oral única de 500 mg. Los Comprimidos A, B y C se administran como dosis orales únicas de 190 mg. Las muestras farmacocinéticas de plasma se recogen antes de la dosis, 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 13 (se recoge solo LEV LI), 18, 24 y 48 horas después de la dosis. Para LEV LI, la muestra de sangre de 12 horas se recoge justo antes de la administración de la segunda dosis.

45

**Tabla 5: Visión general del diseño del estudio**

Grupo	Número de animales machos	Artículo de ensayo	Dosis Vía	Nivel de dosis objetivo (mg/comprimido)
1	6	LEV - LI	Comprimido Oral	250
2	6	LEV - LP	Comprimido Oral	500
3	6	Comprimido A	Comprimido Oral	190
4	6	Comprimido B	Comprimido Oral	190
5	6	Comprimido C	Comprimido Oral	190

LI Liberación inmediata.

LP Liberación prolongada.

- 5 Notas: Los animales en el Grupo 1 reciben dos comprimidos de 250 mg, separados aproximadamente 12 horas (dosis total de 500 mg). Los animales de los Grupos 2 a 5 reciben un solo comprimido.

#### Métodos analíticos

- 10 El análisis de muestras se realiza usando un método genérico de Covance y un patrón interno análogo. El método se ajusta según corresponda para el artículo de ensayo específico utilizado en el estudio. La recopilación de datos y la interpretación cromatográfica se realizan en Analyst y el Sistema de Gestión de Información de Laboratorio (LIMS, por sus siglas en inglés) utilizado en el estudio es Watson.

#### 15 Absorción y niveles plasmáticos

LEV LI frente a LEV LP: LEV LI se administra con una posología oral de 250 mg DVD (dosis total diaria de 500 mg). LEV LP se administra como una dosis oral única de 500 mg. Basada en la  $C_{\text{máx}}$  plasmática media y el  $ABC_{0-\text{inf}}$ , la exposición global de los perros al levetiracetam es similar con ambas formulaciones (**Figura 2, Tabla 6**). La  $T_{\text{máx}}$  plasmática es más temprana con la formulación de LI (intervalo 0,25-2,00 h; media 1,00 h) que con la formulación de LP (intervalo 2,00-4,00 h; media 3,33 h). La semivida de eliminación aparente de levetiracetam en plasma promedia  $3,50 \pm 0,273$  h y  $4,23 \pm 0,590$  h con las formulaciones LEV LI y LEV LP, respectivamente.

- 25 Comprimidos A, B y C de 190 mg: Los Comprimidos A, B y C de 190 mg de la **Tabla 1** se administran como dosis orales únicas de 190 mg. La mayor exposición al levetiracetam se consigue con el Comprimido A (**Figura 2, Tabla 6**); La  $C_{\text{máx}}$  plasmática y  $ABC_{0-\text{inf}}$  promediaron  $8650 \pm 1440$  ng/ml y  $90000 \pm 27200$  ng·h/ml, respectivamente. El  $T_{\text{máx}}$  plasmático generalmente varía de 2,00 a 4,00 horas. La semivida de eliminación aparente de levetiracetam en plasma promedia  $4,15 \pm 1,26$  h.

**Tabla 6: Parámetros farmacocinéticos en plasma recogido de perros machos después de la administración oral de levetiracetam**

Animal		$C_{m\acute{a}x}$	$C_{m\acute{a}x}/D$	$T_{m\acute{a}x}$	$ABC_{0-t}$	$ABC_{0-inf}$	$ABC_{0-inf}/D$	$t_{1/2}$
Número	Grupo	(ng/ml)	((ng/ml)/mg)	(h)	(h · ng/ml)	(h · ng/ml)	((h · ng/ml)/mg)	(h)
<b>250 mg DVD (LEV - LI)</b>								
112515	1	29200	58,4	0,50	247000	247000	493	3,32
113624	1	23200	46,4	0,25	237000	237000	474	3,45
113626	1	31400	62,8	0,25	302000	302000	604	3,44
113648	1	38100	76,2	2,00	277000	277000	554	3,15
113627	1	24300	48,6	2,00	280000	280000	560	3,83
113614	1	24500	49,0	1,00	214000	214000	428	3,82
	Media	28500	56,9	1,00	259000	259000	519	3,50
	DT	5710	11,4	0,822	32400	32400	64,8	0,273
<b>500 mg (LEV - LP)</b>								
113637	2	36900	73,8	4,00	218000	218000	436	3,73
113643	2	25000	50,0	2,00	265000	265000	531	5,19
113646	2	31600	63,2	4,00	302000	302000	604	4,16
112513	2	35400	70,8	2,00	317000	317000	634	3,74
113638	2	24900	49,8	4,00	230000	230000	460	4,69
113615	2	44300	88,6	4,00	287000	287000	574	3,89
	Media	33000	66,0	3,33	270000	270000	540	4,23
	DT	7490	15,0	1,03	39600	39600	79,1	0,590
<b>190 mg (Comprimido A)</b>								
112417	3	9900	52,1	2,00	122000	122000	644	3,51
113636	3	10100	53,2	4,00	108000	108000	571	3,94
113616	3	7740	40,7	2,00	125000	NR	NR	NR
113613	3	7310	38,5	2,00	53100	53100	280	6,36
113618	3	7000	36,8	2,00	75600	75600	398	3,23
112516	3	9820	51,7	4,00	90600	90600	477	3,69
	Media	8650	45,5	2,67	95900	90000	474	4,15
	DT	1440	7,58	1,03	28200	27200	143	1,26

- 5 **ABC<sub>0-t</sub>** Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el último tiempo de muestreo con concentraciones medibles.
- ABC<sub>0-inf</sub>** Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el infinito.
- ABC<sub>0-inf</sub>/D** Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el infinito ajustada por dosis.
- C<sub>máx</sub>** Concentración plasmática máxima.
- 10 **C<sub>máx</sub>/D** Concentración plasmática máxima ajustada por dosis.
- h** Horas.
- LI** Liberación inmediata.
- NR** No reportado.
- DT** Desviación típica.
- 15 **T<sub>máx</sub>** Tiempo hasta la concentración máxima.
- T<sub>1/2</sub>** Semivida de eliminación observada.
- LP** Liberación prolongada.

20 La mayor exposición global de levetiracetam en perros se consigue con las formulaciones LEV LP y LEV LI. De los Comprimidos A, B y C de 190 mg, la exposición global más alta de levetiracetam en perros se consigue con el Comprimido A de 190 mg. Basándose en los valores de  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_{0-inf}$  plasmáticos ajustados a la dosis media, la exposición al levetiracetam alcanzada con el Comprimido A de 190 mg es de entre aproximadamente el 69 % y el 88 %, respectivamente, de la exposición conseguida con la formulación LEV LP y de entre el 80 % y el 91 %, respectivamente, de la exposición conseguida con la formulación LEV LI.

25 **Ejemplo 6: Evaluación de composiciones de liberación prolongada de 220 mg de levetiracetam en farmacocinética en perros**

Visión general

30 El propósito de este estudio es recoger muestras para investigar la farmacocinética de formulaciones de liberación prolongada de levetiracetam (220 mg) novedosas en perros machos después de la administración oral. La **Tabla 3** proporciona una descripción de las dos formulaciones utilizadas en este estudio (Comprimidos D y E de 220 mg).

Animales

35 En estos estudios se usan dieciocho perros de raza beagle de raza pura machos con tratamientos previos de la

colonia Covance. Los animales se aclimatan a las condiciones de estudio durante aproximadamente tres días antes de la administración de la dosis. En la dosificación, los animales pesan de 7,6 a 11,7 kg y tienen aproximadamente 1 año de edad. Todos los animales se alojan en jaulas individuales de acero inoxidable durante la aclimatación y el período de ensayo, excepto durante los períodos de combinación de acuerdo con los SOP de Covance. Se proporciona dieta para perros Harlan Teklad 2021 certificado, con 21 % de proteína, a demanda a menos que se especifique lo contrario para la administración de la dosis. Se proporciona agua fresca todos los días, a demanda. Los controles ambientales para la habitación de los animales se establecen para mantener una temperatura de 20 °C (68 °F) a 26,11 °C (79 °F), una humedad relativa del 50 ± 20 % y un ciclo de 12 horas de luz/12 horas de oscuridad. Según sea necesario, el ciclo de oscuridad de 12 horas se interrumpe para adaptarse a los procedimientos de estudio.

#### Diseño del estudio

En este estudio se usan tres grupos de perros (N = 6 por grupo). Se administra LEV LP como una dosis oral única de 500 mg. Se administran Comprimidos D y E de 220 mg en dosis orales únicas de 220 mg. Las muestras farmacocinéticas de plasma se recogen antes de la dosis (es decir, 0), 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 18, 24 y 48 horas después de la dosis. Véase la **Tabla 7**.

**Tabla 7: Visión general del diseño del estudio**

Grupo	Número de animales machos	Artículo de ensayo	Dosis Vía	Nivel de dosis objetivo (mg/comprimido)
1	6	LEV - LP	Comprimido Oral	500
2	6	Comprimido D	Comprimido Oral	220
3	6	Comprimido E	Comprimido Oral	220

LP Liberación prolongada.

Nota: Los animales recibieron un solo comprimido.

#### Métodos analíticos

El análisis de muestras se realiza usando un método genérico de Covance y un patrón interno análogo. El método se ajusta según corresponda para el artículo de ensayo específico utilizado en el estudio. La recopilación de datos y la interpretación cromatográfica se realizan en Analyst y el Sistema de Gestión de Información de Laboratorio (LIMS, por sus siglas en inglés) utilizado en el estudio es Watson.

#### Absorción y niveles plasmáticos

Se administra LEV-LP como una dosis de comprimido oral único de 500 mg; Los Comprimidos D y E de 220 mg se administran cada uno como dosis de comprimidos orales únicos de 220 mg. Basándose en la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática ajustada a la dosis media y el  $ABC_{0-t}$ , la exposición global de los perros al levetiracetam es similar con las formulaciones de LEV-LP y Comprimido D de 220 mg (**Figura 3, Tabla 8**).

#### LEV LP frente a Comprimidos de 220 mg

La  $C_{m\acute{a}x}$  y  $ABC_{0-inf}$  plasmáticas para el Comprimido D de 220 mg promedian 10900 ± 2540 ng/ml y 110000 ± 23000 ng•h/ml, respectivamente. El  $T_{m\acute{a}x}$  plasmático generalmente varía de 2,00 a 6,00 horas. La semivida de eliminación aparente de levetiracetam en plasma promedia 4,41 ± 0,06 h. Los valores medios de la  $C_{m\acute{a}x}$  plasmática ajustados a la dosis son 46,6 ± 7,37 y 49,3 ± 11,5 ng/ml para el LEV-LP y el Comprimido D de 220 mg, respectivamente. Los valores de  $ABC_{0-t}$  plasmática ajustados a la dosis son 452 ± 67,2 y 499 ± 104 ng•h/ml para el LEV-LP y el Comprimido D de 220 mg, respectivamente.

El  $T_{m\acute{a}x}$  plasmático es similar para **LEV LP** y el Comprimido **D** de 220 mg (**LEV-LP**: intervalo 1,0-3,6 h; media 1,6 h; el Comprimido **D** de 220 mg: intervalo 2,0-6,0 h; media 2,7 h). La semivida de eliminación aparente de levetiracetam en plasma promedia 5,16 ± 1,44 h y 4,41 ± 0,614 h con las formulaciones de **LEV-LP** y Comprimido **D** de 220 mg, respectivamente.

**Tabla 8. Parámetros farmacocinéticos en plasma recogido de perros machos después de la administración oral de Levetiracetam**

Grupo	Dosis (mg)	Sujeto N.º	C <sub>máx</sub> (ng/ml)	C <sub>máx</sub> /D ((ng/ml)/mg)	T <sub>máx</sub> (h)	ABC <sub>0-t</sub> (ng·h/ml)	ABC <sub>0-t</sub> /D ((ng·h/ml)/mg)	ABC <sub>0-inf</sub> ((ng·h/ml)/mg)	t <sub>1/2</sub> (h)
<b>500 mg (LEV - LP)</b>									
1	500	113637	25600	51,2	1,0	259000	518	259000	3,75
1	500	113638	23700	47,4	3,6	201000	402	201000	7,17
1	500	113639	28800	57,6	1,0	263000	526	263000	5,21
1	500	113641	19500	39,0	1,0	192000	384	192000	6,35
1	500	113642	19100	38,2	2,0	195000	390	196000	5,01
1	500	113647	23100	46,2	1,0	247000	494	247000	3,44
		N	6	6	6	6	6	6	6
		Media	23300	46,6	1,6	226000	452	226000	5,16
		DT	3680	7,37	1,1	33500	67,2	33400	1,44
		CV%	15,8	15,8	66,1	14,8	14,9	14,8	28,0
<b>220 mg (Comprimido D)</b>									
2	220	113700	15300	69,5	6,0	142000	645	142000	4,65
2	220	113814	10400	47,3	2,0	108000	491	108000	3,91
2	220	113817	11400	51,8	2,0	130000	591	NR	NR
2	220	113832	10000	45,5	2,0	104000	473	104000	3,74
2	220	114110	10500	47,7	2,0	96100	437	96200	5,27
2	220	114111	7520	34,2	2,0	79000	359	79000	4,50
		N	6	6	6	6	6	5	5
		Media	10900	49,3	2,7	110000	499	106000	4,41
		DT	2540	11,5	1,6	23000	104	23200	0,614
		CV%	23,4	23,4	61,2	20,9	20,8	21,9	13,9

- 5 ABC<sub>0-t</sub> Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el último tiempo de muestreo con concentraciones medibles.
- ABC<sub>0-inf</sub> Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el infinito.
- ABC<sub>0-inf</sub>/D Área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo hasta el infinito ajustada por dosis.
- C<sub>máx</sub> Concentración plasmática máxima.
- 10 C<sub>máx</sub>/D Concentración plasmática máxima ajustada por dosis.
- CV% Coeficiente de variación.
- h Horas.
- N Número de animales.
- NR No reportado debido a una fase terminal mal definida.
- DT Desviación típica.
- 15 T<sub>máx</sub> Tiempo hasta la concentración máxima.
- T<sub>1/2</sub> Semivida de eliminación observada.

20 Basándose en los valores de C<sub>máx</sub> y ABC<sub>0-t</sub> plasmáticos ajustados a la dosis media, la exposición a levetiracetam conseguida con la formulación del Comprimido D de 220 mg es aproximadamente de entre el 107 % y el 110 %, respectivamente, de la exposición conseguida con la formulación LEV-LP.

**Ejemplo 7: Estudio de efecto de los alimentos de Fase I de composiciones de liberación prolongada de 190 mg y 220 mg de levetiracetam**

25 Este ejemplo describe un estudio de efecto de los alimentos de dos grupos, dosis única, dos períodos, cruzado de dos vías, de dos formulaciones de levetiracetam de liberación prolongada, es decir, el Comprimido A de 190 mg de la **Tabla 1** y el Comprimido D de 220 mg de la **Tabla 3**.

**Objetivo**

30 El objetivo de este estudio es evaluar el efecto de los alimentos sobre la velocidad y el grado de absorción de dos formulaciones de levetiracetam de liberación prolongada, es decir, el Comprimido A de 190 mg de la **Tabla 1** y el Comprimido **D** de 220 mg de la **Tabla 3**.

35 Objetivos de la formulación en estado estacionario: El objetivo de intervalo preferido se establece basándose en un

estudio en seres humanos en fase II de DCLa: entre 2,9 y 4,4 µg/ml. El objetivo de intervalo aceptable se establece basándose en ratas con deterioro por envejecimiento (DE) y un estudio en seres humanos en fase II de DCLa: entre 1,9 y 4,4 µg/ml. Véase la **Figura 6**.

## 5 Diseño del estudio

Este es un estudio de efectos de alimentos abierto, aleatorizado, de dos grupos, de dosis única y de dos períodos. Se inscribieron cincuenta y seis (56) sujetos sanos. Los sujetos que completan con éxito el proceso de selección ingresan al centro de investigación la noche anterior a la primera dosis. A los sujetos que continúan cumpliendo con los criterios de inclusión/exclusión la mañana de la dosis se les asigna un número de sujeto, basándose en el orden en el que completaron satisfactoriamente el proceso de detección y los procedimientos requeridos. Los días de dosificación se separan por un período de reposo farmacológico de al menos 7 días.

Los sujetos se asignaron al azar a uno de dos grupos:

Grupo 1: Los sujetos (n = 28) recibieron el Comprimido A de liberación prolongada de la **Tabla 1** (190 mg).

Tratamiento A: Comprimido A

Dosis = 1 x comprimido de 190 mg, administrado por vía oral en condiciones de ayuno

Tratamiento B: Comprimido A

Dosis = 1 x comprimido de 190 mg, administrado por vía oral en condiciones de alimentación

Grupo 2: Los sujetos (n = 28) recibieron el Comprimido D de liberación prolongada de la **Tabla 3** (220 mg).

Tratamiento A: Comprimido D

Dosis = 1 x comprimido de 220 mg, administrado por vía oral en condiciones de ayuno

Tratamiento B: Comprimido D

Dosis = 1 x comprimido de 220 mg, administrado por vía oral en condiciones de alimentación

Tratamiento de alimentación: Después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas, los sujetos comenzaron a consumir un desayuno patrón convencional de la Administración de Alimentos y Fármacos (FDA, por sus siglas en inglés) rico en calorías, rico en grasas, 30 minutos antes de la administración del fármaco de estudio.

Tratamiento en ayunas: Los sujetos reciben las dosis después de un ayuno nocturno de al menos 10 horas.

Cada administración de fármaco se separa por un período de reposo farmacológico de al menos 7 días.

Cada dosis se administra por vía oral junto con aproximadamente 240 ml (8 fl. oz.) de agua a temperatura ambiente. Tras la dosificación, no se permite alimento hasta 4 horas después de la dosis. A excepción de los 240 ml de agua a temperatura ambiente proporcionados con la dosis, no puede consumirse agua durante 1 hora antes o 1 hora después de la dosis. El consumo de agua siguió las directrices de la Sección 5.4.2. A excepción del desayuno patrón de la FDA rico en calorías y rico en grasas que se sirve durante el período de tratamiento de alimentación, las comidas son las mismas y se programan aproximadamente en los mismos momentos con respecto a la dosis para cada período de estudio.

Los sujetos que se retiran del estudio no se reemplazan.

## Sumario de procedimientos clínicos

Durante cada período de estudio, se obtienen muestras de sangre de 6 ml antes de cada dosis y después de cada dosis en los momentos seleccionados hasta 24 horas después de la dosis. Se recogerán un total de 34 muestras de sangre farmacocinética de cada sujeto, 17 muestras en cada período de estudio. Asimismo, se extrae sangre y se recoge la orina para realizar ensayos de laboratorio clínico en la detección y la salida del estudio.

En cada período de estudio, los sujetos se admiten en la unidad de estudio en la noche anterior a la dosis programada. Los sujetos se confinan al centro de investigación durante cada período de estudio hasta completar la recogida de sangre de 24 horas y otros procedimientos del estudio.

## Procedimientos para la recolección de muestras para el análisis farmacocinético

Se recogen muestras de sangre (1 x 6 ml) en tubos Vacutainer que contienen K<sub>2</sub>-EDTA como conservante antes de la dosis (0) y 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0, 8,0, 9,0, 10, 12, 18 y 24 horas después de la dosificación.

## Resumen bioanalítico

Las muestras de plasma se analizan para detectar levetiracetam usando un procedimiento validado de CL-EM-EM. El método se valida para un intervalo de 0,0500 a 30,0 µg/ml para levetiracetam, basado en el análisis de 0,200 ml de plasma humano con EDTA. Los datos se almacenan en el sistema de gestión de información de laboratorio de

Watson (LIMS; Versión 7.2.0.03, Thermo Fisher Scientific).

### **Análisis farmacocinético**

5 Los datos se analizan mediante métodos no compartimentales en WinNonlin. Los datos de concentración-tiempo que están por debajo del límite de cuantificación (DLC) se tratan como cero en el resumen de datos y la estadística descriptiva. En el análisis farmacocinético, las concentraciones DLC se tratan como cero desde el tiempo cero hasta el momento en que se observa la primera concentración cuantificable; las concentraciones DLC incluidas y/o terminales se tratan como "faltantes". Los tiempos de muestra reales se usan para todos los análisis farmacocinéticos y estadísticos.

15 Se calculan los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en plasma ( $C_{m\acute{a}x}$ ), tiempo de concentración máxima ( $T_{m\acute{a}x}$ ), constante de velocidad de eliminación ( $\lambda_z$ ), semivida terminal ( $T_{1/2}$ ), área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero al tiempo de la última concentración cuantificable (**ABC<sub>último</sub>**) y área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo desde el tiempo cero extrapolado hasta el infinito (**ABC<sub>inf</sub>**). Adicionalmente,  $C_{m\acute{a}x}$ , **ABC<sub>último</sub>** y **ABC<sub>inf</sub>** se normalizan por la dosis.

20 El análisis de varianza (ANOVA) y los dos procedimientos de ensayo t de un aspecto de Schuirmann a un nivel de significación del 5 % se aplican a los parámetros de exposición farmacocinética transformados logarítmicamente,  $C_{m\acute{a}x}$ , **ABC<sub>último</sub>** y **ABC<sub>inf</sub>**. Se calcula el intervalo de confianza del 90 % para la relación de las medias geométricas (Ensayo/Referencia). Se declara una falta de efecto de los alimentos si los intervalos de confianza inferior y superior de los parámetros transformados logarítmicamente están dentro del 80 % al 125 % (Comprimido A de 190 mg con alimentación frente a Comprimido A de 190 mg en ayunas; Comprimido D de 220 mg con alimentación frente a Comprimido D de 220 mg en ayunas). Adicionalmente, la  $C_{m\acute{a}x}$ , **ABC<sub>último</sub>** y **ABC<sub>inf</sub>** normalizados por la dosis se comparan en condiciones de ayuno y alimentación para determinar la proporcionalidad de la dosis. La proporcionalidad de la dosis se concluye si los intervalos de confianza superior e inferior de los parámetros transformados logarítmicamente normalizados por la dosis se encuentran dentro del 80 % al 125 % (Comprimido D de 220 mg en ayunas frente a Comprimido A de 190 mg en ayunas; Comprimido D de 220 mg con alimentación frente a Comprimido A de 190 mg con alimentación)

30

### **Resultados**

35 Los datos de 55 sujetos para el Grupo 1 y 54 sujetos para el Grupo 2 se incluyen en los análisis farmacocinético y estadístico. Se muestran datos de concentración media-tiempo en las **Tablas 9 y 10** y en las **Figuras 4 y 5**. Los resultados de los análisis farmacocinético y estadístico se muestran a continuación en las **Tablas 9-15**.

### **Conclusiones**

#### Efecto de los alimentos:

40

Los intervalos de confianza del 90 % para los parámetros de exposición transformados logarítmicamente  $C_{m\acute{a}x}$ , **ABC<sub>último</sub>** y **ABC<sub>inf</sub>** están dentro del intervalo del 80 % al 125 % para las dosis de 190 mg y 220 mg. La presencia de alimentos no altera la farmacocinética de las dosis de 190 mg y 220 mg de levetiracetam.

#### Proporcionalidad de la dosis:

45

50 Los intervalos de confianza del 90 % para los parámetros de exposición transformados logarítmicamente normalizados por la dosis  $C_{m\acute{a}x}/D$ , **ABC<sub>último</sub>/D** y **ABC<sub>inf</sub>/D** están dentro del intervalo del 80 % al 125 % para las condiciones de alimentación y en ayunas. La exposición a levetiracetam, medida mediante  $C_{m\acute{a}x}/D$ , **ABC<sub>último</sub>/D** y **ABC<sub>inf</sub>/D**, aumenta proporcionalmente de 190 mg (Comprimido A) a 220 mg (Comprimido D).

#### Modelo de estado estacionario

55 De acuerdo con el modelo de estado estacionario del perfil FC para el Comprimido A de 190 mg, cumple con el objetivo de intervalo aceptable, es decir, entre 1,9 y 4,4 µg/ml. Véase la **Figura 7**.

De acuerdo con el modelo de estado estacionario del perfil FC para el Comprimido D de 220 mg, cumple con el objetivo de intervalo preferido, es decir, entre 2,9 y 4,4 µg/ml. Véase la **Figura 8**.

60

**Tabla 9:** Datos de concentración de levetiracetam-tiempo después de la administración de Comprimido A de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de ayuno (Grupo 1/Tratamiento A) y Comprimido A de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de alimentación (Grupo 1/Tratamiento B)

Tiempo (h)	<b>Grupo 1/Tratamiento A: Comprimido A de 190 mg, en ayunas</b>			<b>Grupo 1/Tratamiento B: Comprimido A de 190 mg, alimentados</b>				
	n	Media (µg/ml)	DT (µg/ml)	CV (%)	n	Media (µg/ml)	DT (µg/ml)	CV (%)
0,00	28	0,00	0,00	NC	27	0,00	0,00	NC
1,00	28	1,46	0,450	30,76	27	0,665	0,351	52,82
2,00	28	1,96	0,535	27,21	27	1,41	0,454	32,20
3,00	28	2,11	0,548	25,93	27	1,86	0,391	21,03
4,00	28	2,15	0,569	26,53	27	2,19	0,443	20,25
4,50	28	2,16	0,549	25,42	27	2,27	0,469	20,70
5,00	28	2,11	0,508	24,08	27	2,34	0,500	21,35
5,50	28	2,08	0,497	23,91	27	2,34	0,519	22,15
6,00	28	2,06	0,445	21,61	27	2,38	0,514	21,58
6,50	28	2,02	0,445	22,07	27	2,39	0,516	21,57
7,00	28	1,99	0,437	21,97	27	2,36	0,472	20,04
8,00	28	1,94	0,451	23,20	27	2,34	0,517	22,13
9,00	28	1,86	0,440	23,64	27	2,30	0,543	23,64
10,00	28	1,81	0,464	25,58	27	2,24	0,568	25,41
12,00	28	1,65	0,402	24,42	27	1,98	0,471	23,74
18,00	28	1,23	0,339	27,62	27	1,24	0,306	24,63
24,00	28	0,888	0,272	30,68	27	0,783	0,212	27,07
32,00	28	0,431	0,140	32,52	27	0,342	0,0991	29,00
48,00	27	0,112	0,0517	46,22	27	0,0798	0,0442	55,39

- 5 Nota: Muestras de plasma analizadas usando un método bioanalítico con un intervalo validado de 0,0500 a 30,0 µg/ml; concentraciones reportadas en µg/ml a 3 cifras significativas; concentraciones por debajo del límite de cuantificación establecido a cero (0,00 µg/ml) en el resumen de datos  
NC = No calculado

**Tabla 10:** Datos de concentración de Levetiracetam-tiempo después de la administración del Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de ayuno (Grupo 2/Tratamiento A) y Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de alimentación (Grupo 2/Tratamiento B)

Tiempo (h)	<b>Grupo 2/Tratamiento A: Comprimido D de 220 mg, en ayunas</b>				<b>Grupo 2/Tratamiento B: Comprimido D de 220 mg, alimentados</b>			
	n	Media (µg/ml)	DT (µg/ml)	CV (%)	n	Media (µg/ml)	DT (µg/ml)	CV (%)
0,00	26	0,00	0,00	NC	28	0,00	0,00	NC
1,00	26	1,94	0,619	31,91	28	0,911	0,681	74,77
2,00	26	2,53	0,645	25,53	28	1,61	0,636	39,41
3,00	26	2,80	0,618	22,08	28	2,16	0,560	25,89
4,00	26	2,86	0,596	20,83	28	2,49	0,558	22,36
4,50	26	2,83	0,553	19,57	28	2,65	0,506	19,07
5,00	26	2,73	0,501	18,33	28	2,78	0,454	16,35
5,50	26	2,70	0,499	18,47	28	2,87	0,474	16,49
6,00	26	2,64	0,487	18,44	28	2,93	0,448	15,32
6,50	26	2,58	0,444	17,23	28	2,94	0,532	18,07
7,00	26	2,48	0,444	17,88	28	2,96	0,471	15,92
8,00	26	2,41	0,444	18,44	28	2,88	0,456	15,82
9,00	26	2,26	0,428	18,93	28	2,83	0,523	18,47
10,00	26	2,22	0,409	18,45	28	2,74	0,587	21,45
12,00	26	2,04	0,382	18,68	28	2,45	0,678	27,69
18,00	26	1,43	0,299	20,95	28	1,44	0,373	25,90
24,00	26	0,998	0,243	24,39	28	0,873	0,261	29,87
32,00	26	0,472	0,138	29,17	28	0,382	0,139	36,41
48,00	26	0,116	0,0442	38,18	28	0,0913	0,0557	61,00

- 5 Nota: Muestras de plasma analizadas usando un método bioanalítico con un intervalo validado de 0,0500 a 30,0 µg/ml;  
concentraciones reportadas en µg/ml a 3 cifras significativas; concentraciones por debajo del límite de cuantificación establecido a cero (0,00 µg/ml) en el resumen de datos  
NC = No calculado

10

Tabla 11: Parámetros farmacocinéticos de Levetiracetam

Parámetro	<u>Grupo 1/Tratamiento A:</u>				<u>Grupo 1/Tratamiento B:</u>			
	Comprimido A 190 mg, en ayunas				Comprimido A 190 mg, alimentados			
	n	Media	DT	CV	n	Media	DT	CV
T <sub>máx</sub> (h)	28	4,39	2,05	46,71	27	6,93	1,97	28,50
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	28	2,31	0,505	21,83	27	2,53	0,528	20,86
C <sub>máx</sub> /D (µg/ml/mg)	28	0,0122	0,00266	21,83	27	0,0133	0,00278	20,86
ABC <sub>último</sub> (h*µg/ml)	28	46,40	11,44	24,66	27	46,53	9,352	20,10
ABC <sub>último</sub> /D (h*µg/ml/mg)	28	0,2442	0,06024	24,66	27	0,2449	0,04922	20,10
ABC <sub>inf</sub> (h*µg/ml)	28	47,93	11,63	24,25	27	47,81	9,451	19,77
ABC <sub>inf</sub> /D (h*µg/ml/mg)	28	0,2523	0,06119	24,25	27	0,2516	0,04974	19,77
ABC <sub>Extrap</sub> (%)	28	3,29	2,52	76,75	27	2,72	1,40	51,57
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	28	0,0873	0,0114	13,11	27	0,0911	0,0096	10,50
T <sub>1/2</sub> (h)	28	8,09	1,17	14,50	27	7,70	0,88	11,39
T <sub>último</sub> (h)	28	46,82	4,19	8,94	27	45,64	5,80	12,70
C <sub>último</sub> (µg/ml)	28	0,125	0,0661	52,74	27	0,115	0,0605	52,46
Parámetro	<u>Grupo 2/Tratamiento A:</u>				<u>Grupo 2/Tratamiento B:</u>			
	Comprimido D 220 mg, en ayunas				Comprimido D 220 mg, alimentados			
	n	Media	DT	CV	n	Media	DT	CV
T <sub>máx</sub> (h)	26	4,04	1,25	30,91	28	6,64	1,83	27,55
C <sub>máx</sub> (µg/ml)	26	3,02	0,569	18,88	28	3,16	0,623	19,73
C <sub>máx</sub> /D (µg/ml/mg)	26	0,0137	0,00259	18,88	28	0,0143	0,00283	19,73
ABC <sub>último</sub> (h*µg/ml)	26	56,33	10,42	18,49	28	55,27	10,35	18,72
ABC <sub>último</sub> /D (h*µg/ml/mg)	26	0,2560	0,04734	18,49	28	0,2512	0,04702	18,72
ABC <sub>inf</sub> (h*µg/ml)	26	57,68	10,67	18,50	28	56,63	10,53	18,59
ABC <sub>inf</sub> /D (h*µg/ml/mg)	26	0,2622	0,04850	18,50	28	0,2574	0,04784	18,59
ABC <sub>Extrap</sub> (%)	26	2,35	1,10	47,03	28	2,42	1,19	48,97
λ <sub>z</sub> (h <sup>-1</sup> )	26	0,0905	0,0123	13,63	28	0,0933	0,0126	13,50
T <sub>1/2</sub> (h)	26	7,81	1,14	14,59	28	7,56	1,01	13,32
T <sub>último</sub> (h)	26	48,01	0,06	0,13	28	45,73	5,71	12,48
C <sub>último</sub> (µg/ml)	26	0,116	0,0442	38,18	28	0,124	0,0640	51,46

**Tabla 12:** Análisis estadístico de los parámetros de exposición sistémica transformados por logaritmo natural de levetiracetam que compara el Comprimido A de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de alimentación (Tratamiento B1) con el Comprimido A de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de ayuno (tratamiento A1) en el Grupo 1

Dependiente variable	Media geométrica <sup>a</sup>		Relación (%) <sup>b</sup> (Ensayo/Ref)	IC del 90% <sup>c</sup>		Potencia ANOVA	
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	CV%	
$\ln(C_{\text{máx}})$	2,4777	2,2968	107,88	103,32	112,63	1,0000	9,29
$\ln(ABC_{\text{último}})$	45,6972	45,6427	100,12	95,44	105,02	1,0000	10,31
$\ln(ABC_{\text{inf}})$	46,9703	47,0059	99,92	95,38	104,68	1,0000	10,02

<sup>a</sup> Media geométrica para Comprimido A de 190 mg, con alimentación (Ensayo-B1) y Comprimido A de 190 mg, en ayunas (Ref-A1) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de los parámetros transformados logarítmicamente

<sup>b</sup> Relación (%) = Media geométrica (Ensayo)/Media geométrica (Ref)

<sup>c</sup> Intervalo de confianza del 90 %

**Tabla 13:** Análisis estadístico de los parámetros de exposición sistémica transformados por logaritmo natural de levetiracetam que compara el Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de alimentación (tratamiento B2) con el Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de ayuno (tratamiento A2) en el Grupo 2

Dependiente variable	Media geométrica <sup>a</sup>		Relación (%) <sup>b</sup> (Ensayo/Ref)	IC del 90% <sup>c</sup>		Potencia ANOVA	
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	CV%	
$\ln(C_{\text{máx}})$	3,1117	2,9660	104,91	100,32	109,72	1,0000	9,43
$\ln(ABC_{\text{último}})$	54,5598	55,6286	98,08	94,03	102,30	1,0000	8,86
$\ln(ABC_{\text{inf}})$	55,9406	56,9747	98,18	94,21	102,33	1,0000	8,71

<sup>a</sup> Media geométrica para el Comprimido D de 220 mg, con alimentación (Ensayo-B2) y Comprimido D de 220 mg, en ayunas (Ref-A2) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de los parámetros transformados logarítmicamente

<sup>b</sup> Relación (%) = Media geométrica (Ensayo)/Media geométrica (Ref)

<sup>c</sup> Intervalo de confianza del 90 %

**Tabla 14:** Análisis estadístico de los parámetros normalizados por la dosis de exposición sistémica transformados por logaritmo natural de levetiracetam que compara el Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de ayuno (tratamiento A2) con el Comprimido A de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de ayuno (tratamiento A1)

Dependiente variable	Media geométrica <sup>a</sup>		Relación (%) <sup>b</sup> (Ensayo/Ref)	IC del 90% <sup>c</sup>		Potencia ANOVA	
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	CV%	
$\ln(C_{\text{máx}}/D)$	0,0135	0,0119	113,39	102,88	124,98	0,9825	21,58
$\ln(ABC_{\text{último}}/D)$	0,2518	0,2371	106,22	95,98	117,54	0,9754	22,49
$\ln(ABC_{\text{inf}}/D)$	0,2579	0,2452	105,17	95,21	116,16	0,9789	22,07

<sup>a</sup> Media geométrica para Comprimido A de 190 mg, en ayunas (Ensayo A2) y Comprimido D de 220 mg, en ayunas (Ref-A1) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de los parámetros transformados logarítmicamente

<sup>b</sup> Relación (%) = Media geométrica (Ensayo)/Media geométrica (Ref)

<sup>c</sup> Intervalo de confianza del 90 %

**Tabla 15:** Análisis estadístico de los parámetros normalizados por la dosis de exposición sistémica transformados por logaritmo natural de levetiracetam que compara el Comprimido D de liberación prolongada, 220 mg en condiciones de alimentación (tratamiento B2) con el Comprimido D de liberación prolongada, 190 mg en condiciones de alimentación (Tratamiento B1)

Dependiente variable	Media geométrica <sup>a</sup>		Relación (%) <sup>b</sup> (Ensayo/Ref)	IC del 90% <sup>c</sup>		Potencia ANOVA	
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	CV%	
$\ln(C_{\max}/D)$	0,0141	0,0130	108,14	98,72	118,47	0,9906	20,41
$\ln(ABC_{\text{último}}/D)$	0,2472	0,2404	102,82	94,49	111,89	0,9959	18,87
$\ln(ABC_{\text{inf}}/D)$	0,2534	0,2472	102,51	94,32	111,42	0,9965	18,61

- 5 <sup>a</sup> Media geométrica para el Comprimido D de 220 mg, en ayunas (Ensayo-B2) y Comprimido D de 220 mg, en ayunas (Ref-B1) basada en la media de mínimos cuadrados de los valores de los parámetros transformados logarítmicamente
- 10 <sup>b</sup> Relación (%) = Media geométrica (Ensayo)/Media geométrica (Ref)
- <sup>c</sup> Intervalo de confianza del 90 %

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende:
- 5 a) 220 mg de levetiracetam;  
 b) 280 mg-350 mg de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 c) 1,2 mg-1,4 mg de dióxido de silicio coloidal;  
 d) 92,8 mg-119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y  
 e) 6,0 mg-6,7 mg de estearato de magnesio.
- 10 2. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende:
- a) 220 mg de levetiracetam;  
 b) 280 mg de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal;  
 d) 92,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y  
 15 e) 6,0 mg de estearato de magnesio.
3. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende:
- a) 220 mg de levetiracetam;  
 b) 347,5 mg de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 20 c) 1,4 mg de dióxido de silicio coloidal;  
 d) 119,2 mg de celulosa microcristalina silicificada; y  
 e) 6,7 mg de estearato de magnesio.
4. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende:
- 25 a) 190 mg de levetiracetam;  
 b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal;  
 d) 102,8 mg de celulosa microcristalina silicificada; y  
 e) 6 mg de estearato de magnesio.
- 30 5. Una composición farmacéutica de liberación prolongada que comprende:
- a) 190 mg de levetiracetam;  
 b) 300 mg de hidroxipropilmetilcelulosa;  
 c) 1,2 mg de dióxido de silicio coloidal;  
 35 d) 102,8 mg de fosfato dicálcico anhidro; y  
 e) 6 mg de estearato de magnesio.
6. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa es Methocel™ K15M CR o Methocel™ K100M Premium CR.
- 40 7. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-4 y 6, en la que la celulosa microcristalina silicificada es ProSolv™ HD90.
8. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la que la composición se formula para la administración oral una vez al día; o en la que la composición se formula para la administración oral de una sola forma de dosificación unitaria una vez al día.
- 45 9. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en la que la composición está en forma de un comprimido.
- 50 10. La composición farmacéutica de la reivindicación 9, en la que la composición se formula para la administración de un solo comprimido una vez al día.
11. La composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en la que la composición no comprende un polímero hidrófobo que controle la velocidad; o en la que la composición no comprende un recubrimiento funcional.
- 55 12. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en un método de mejora de la cognición en un sujeto que padece deterioro cognitivo o que está en riesgo del mismo, en la que el método comprende administrar la composición farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11.
- 60 13. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el sujeto padece un deterioro cognitivo asociado a un trastorno del sistema nervioso central (SNC) o está en riesgo del mismo.
- 65 14. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que el deterioro cognitivo se asocia a un deterioro cognitivo relacionado con la edad.

15. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 14, en la que el deterioro cognitivo relacionado con la edad es un deterioro cognitivo leve o un deterioro cognitivo leve amnésico.

5 16. La composición farmacéutica para su uso de acuerdo con la reivindicación 12 o 13, en la que el deterioro cognitivo se asocia a demencia, enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, esclerosis lateral amiotrófica, trastorno por estrés postraumático, terapia contra el cáncer, trastorno bipolar, retraso mental, enfermedad de Parkinson, autismo, comportamiento compulsivo o adicción a sustancias.

10 17. Una composición farmacéutica de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 para su uso en:  
(i) un método de tratamiento del deterioro cognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano; o  
(ii) un método de ralentización de la progresión del deterioro cognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer en un sujeto humano,  
en la que el deterioro cognitivo debido a la enfermedad de Alzheimer es un deterioro cognitivo leve o un deterioro cognitivo leve amnésico.

15

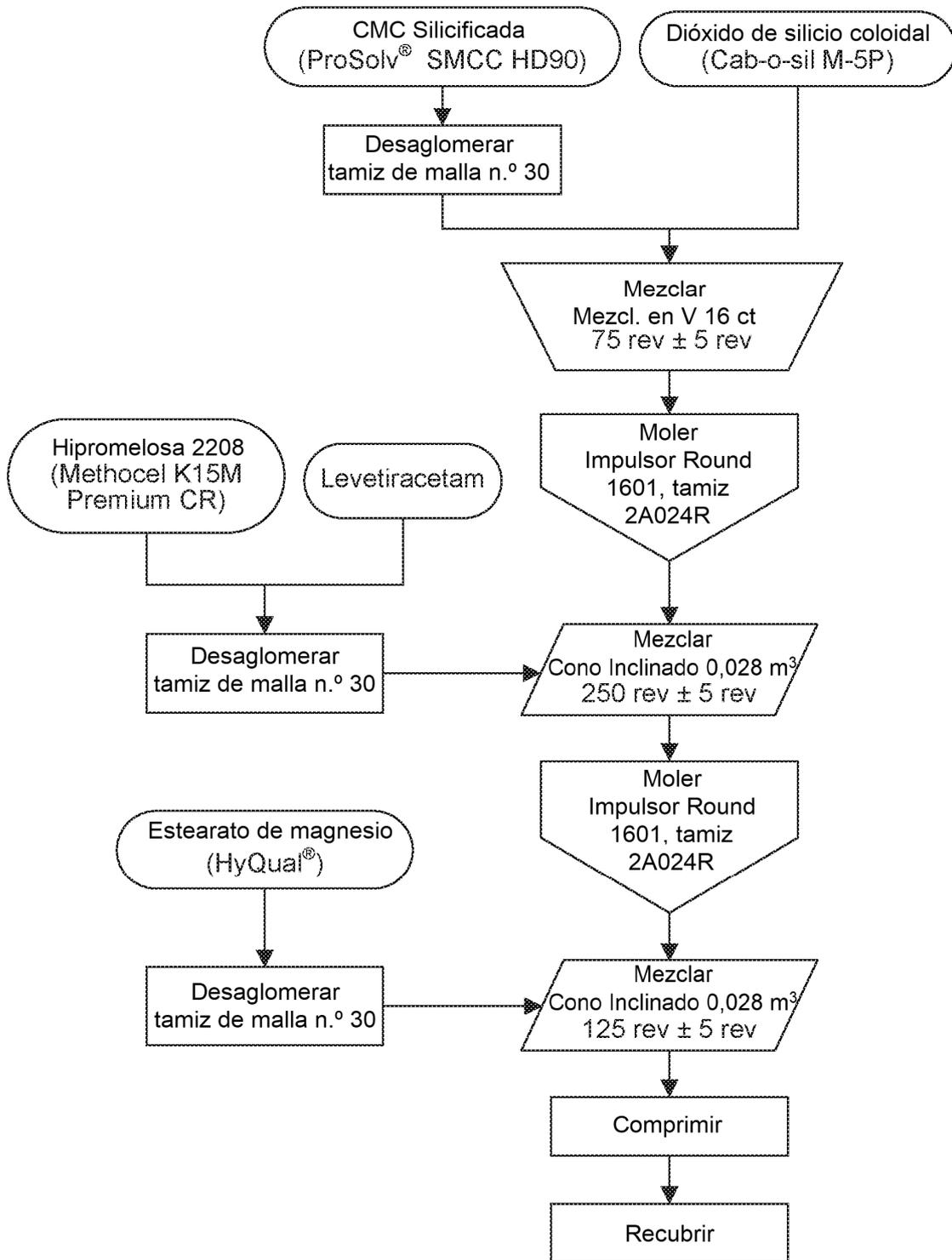


Figura 1

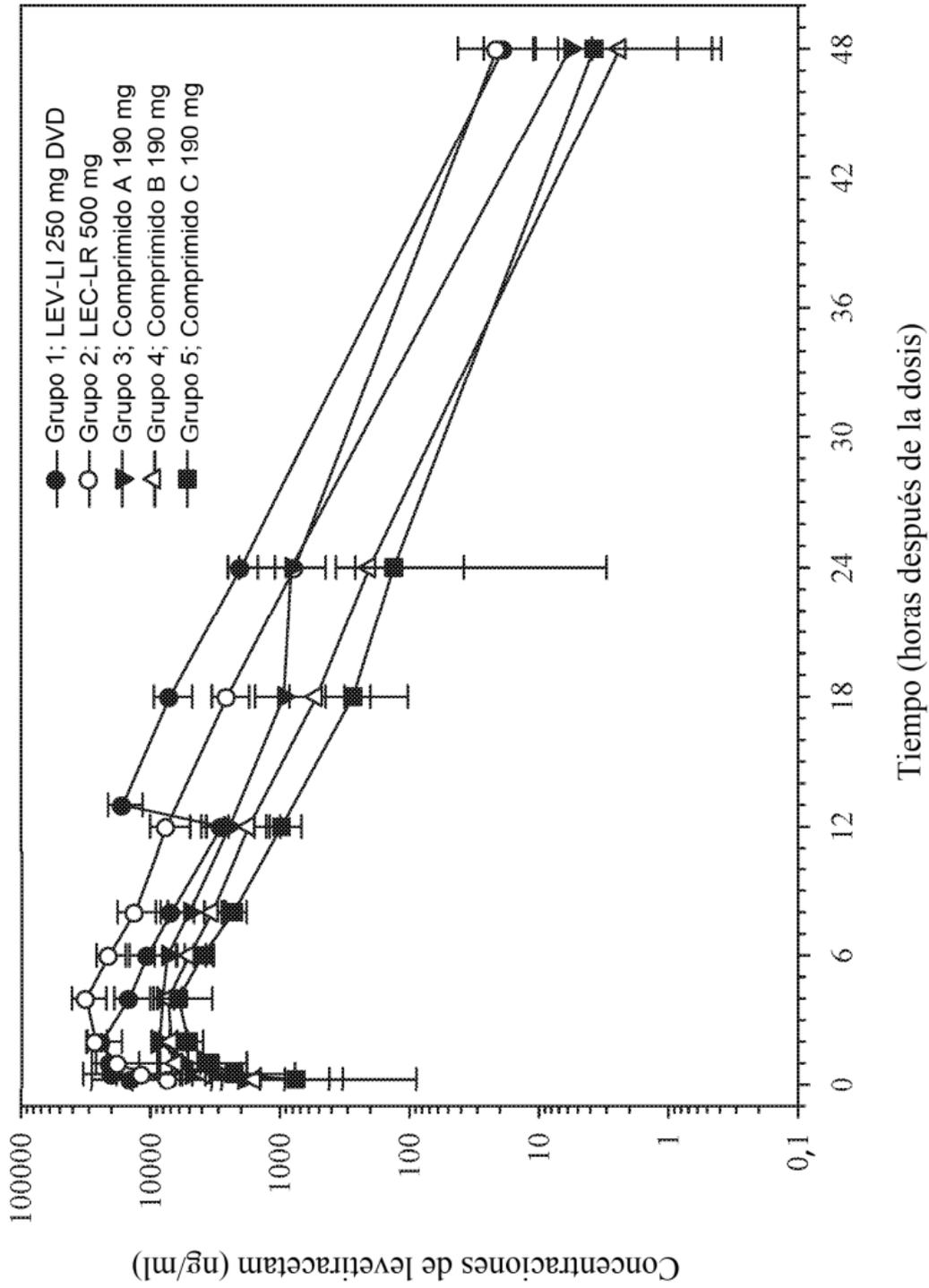


Figura 2

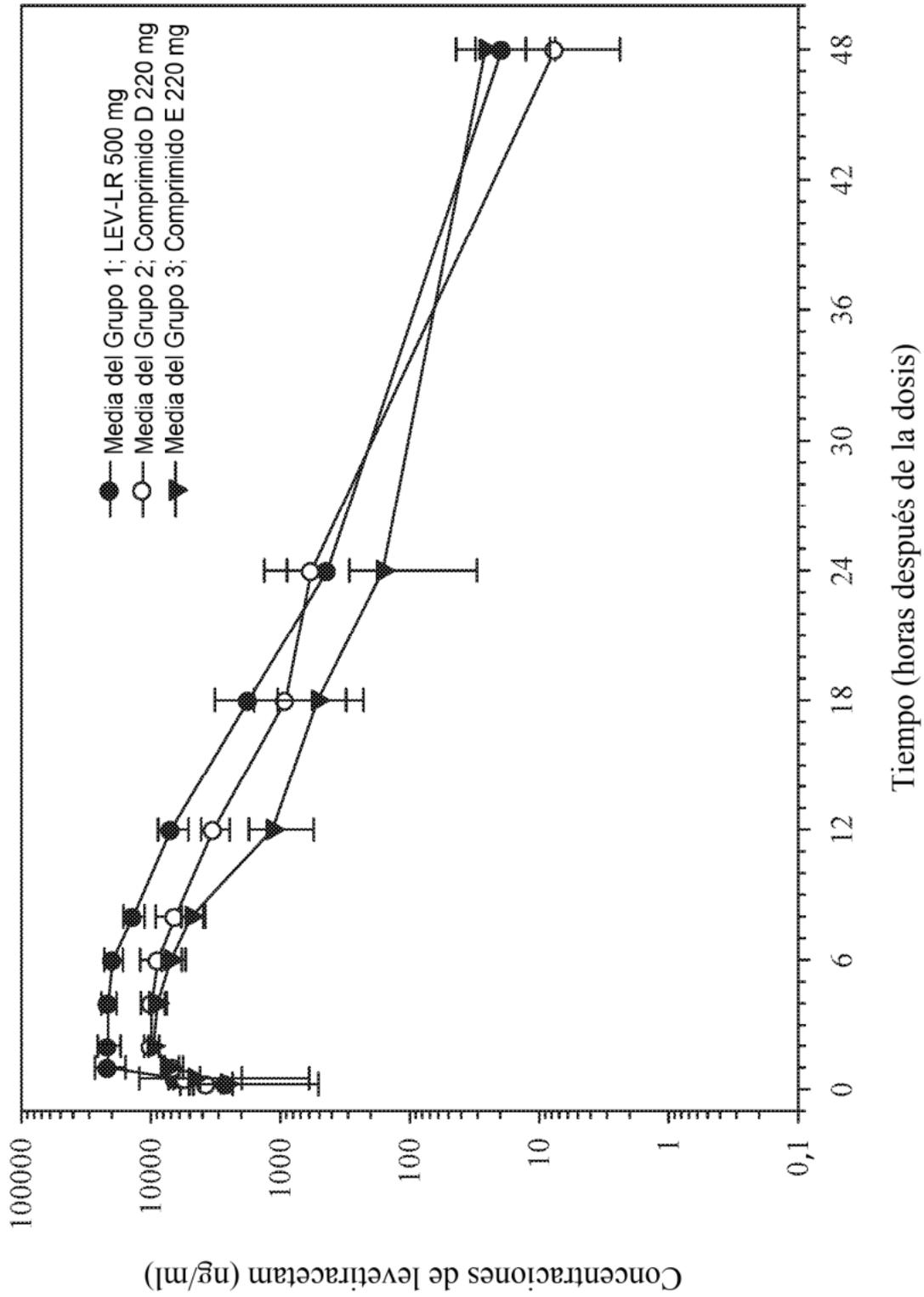


Figura 3

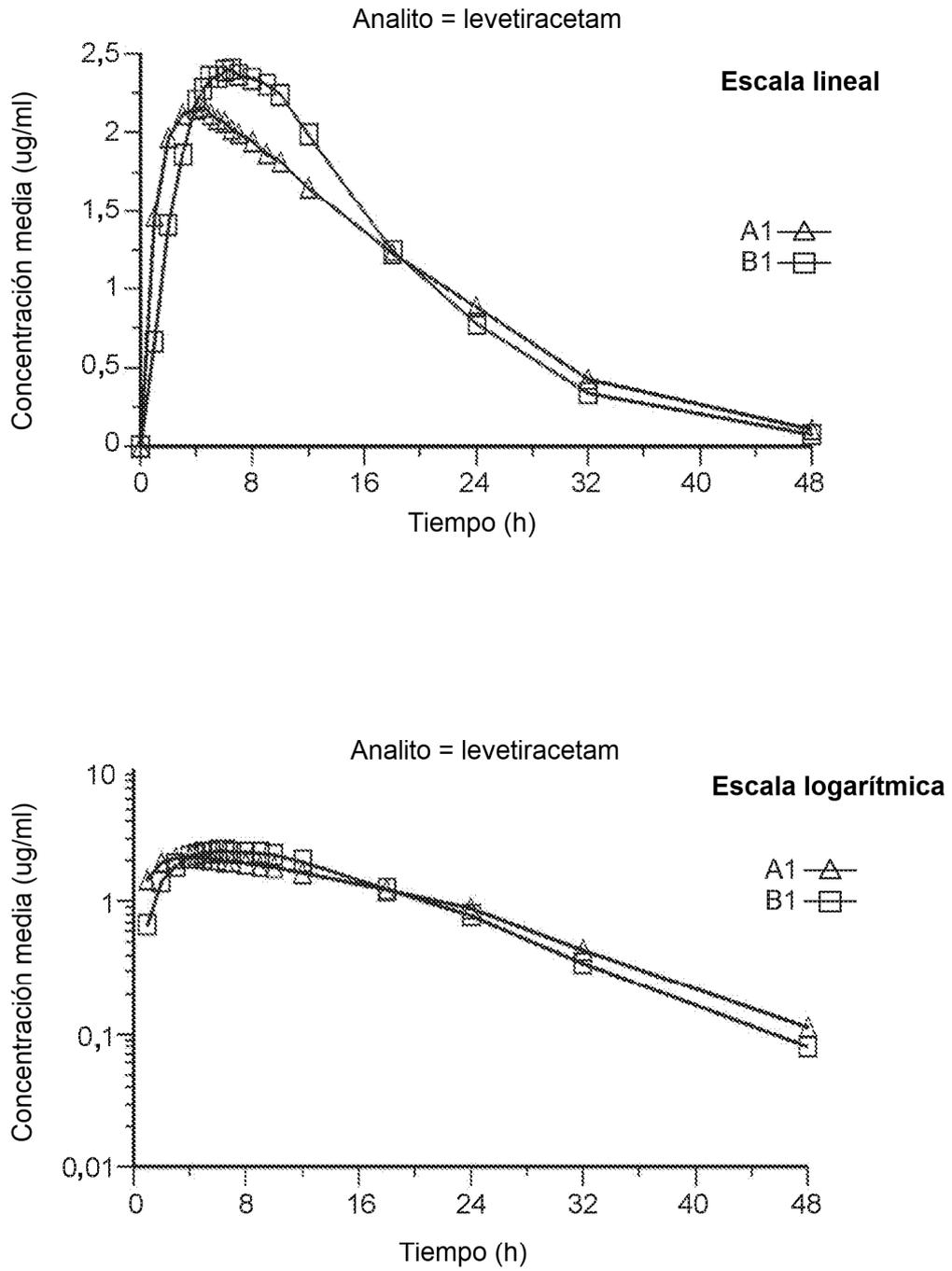


Figura 4

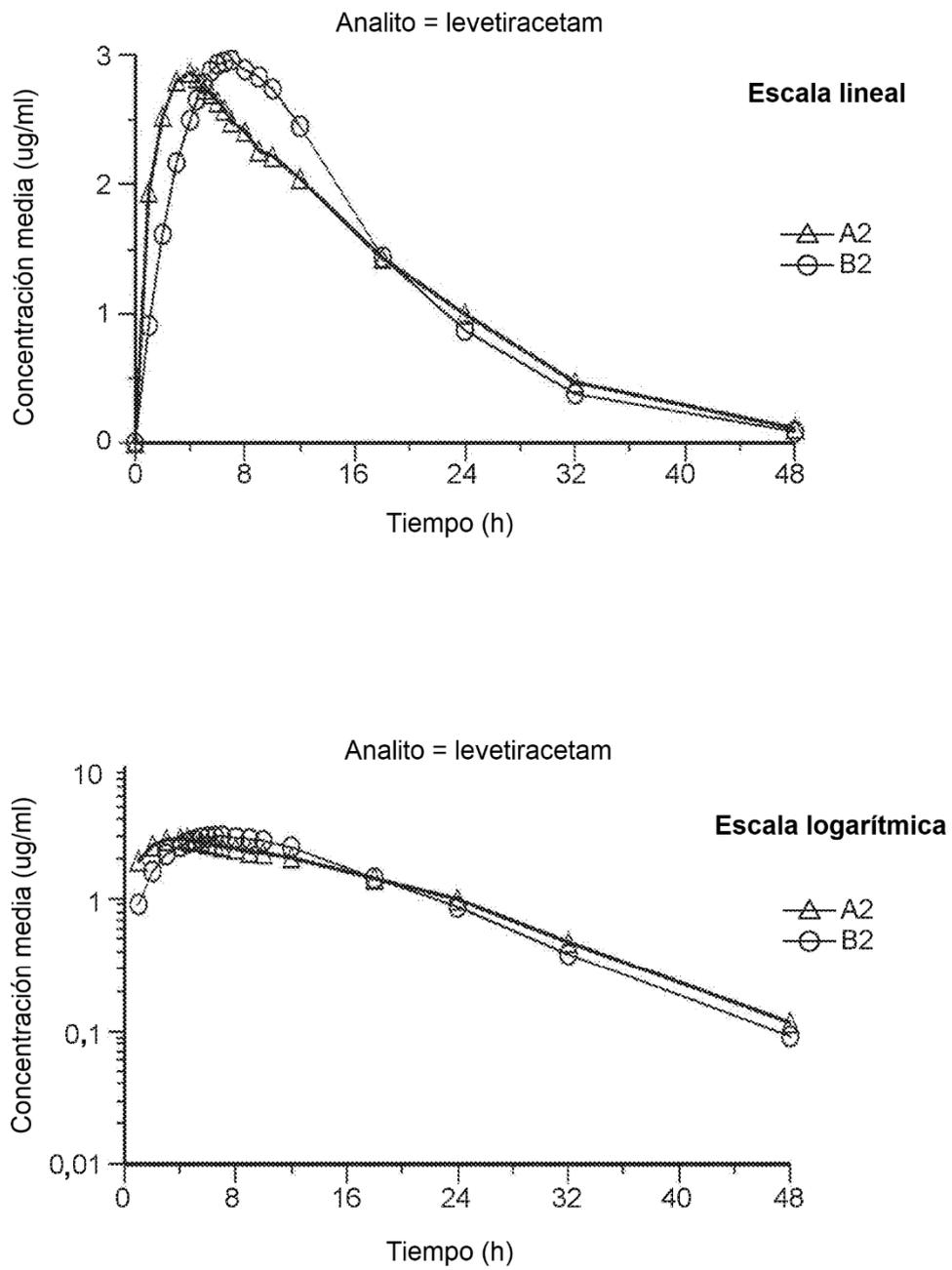


Figura 5

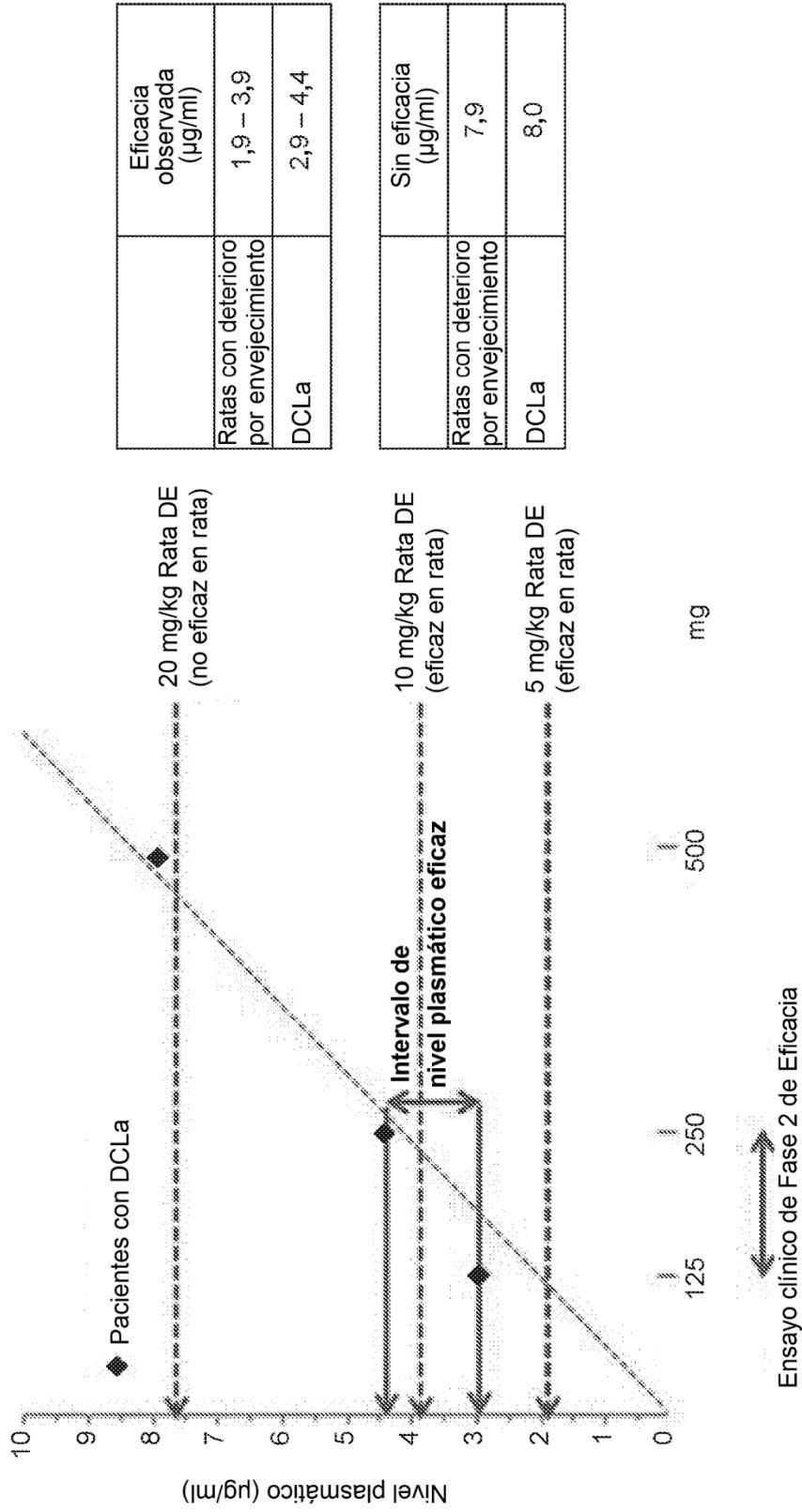
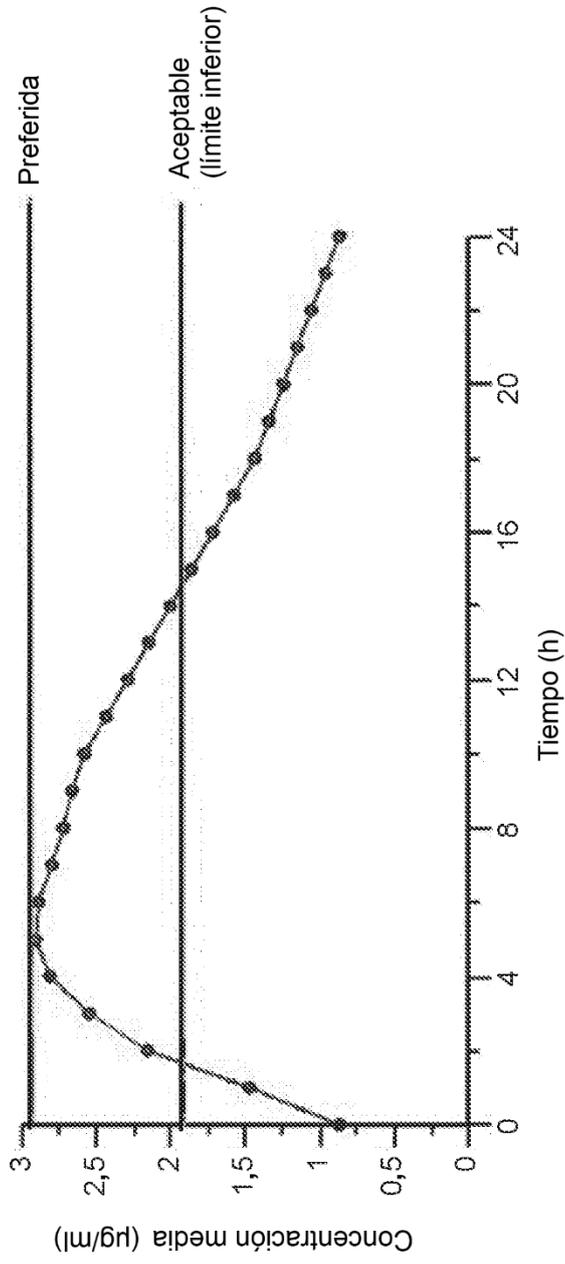
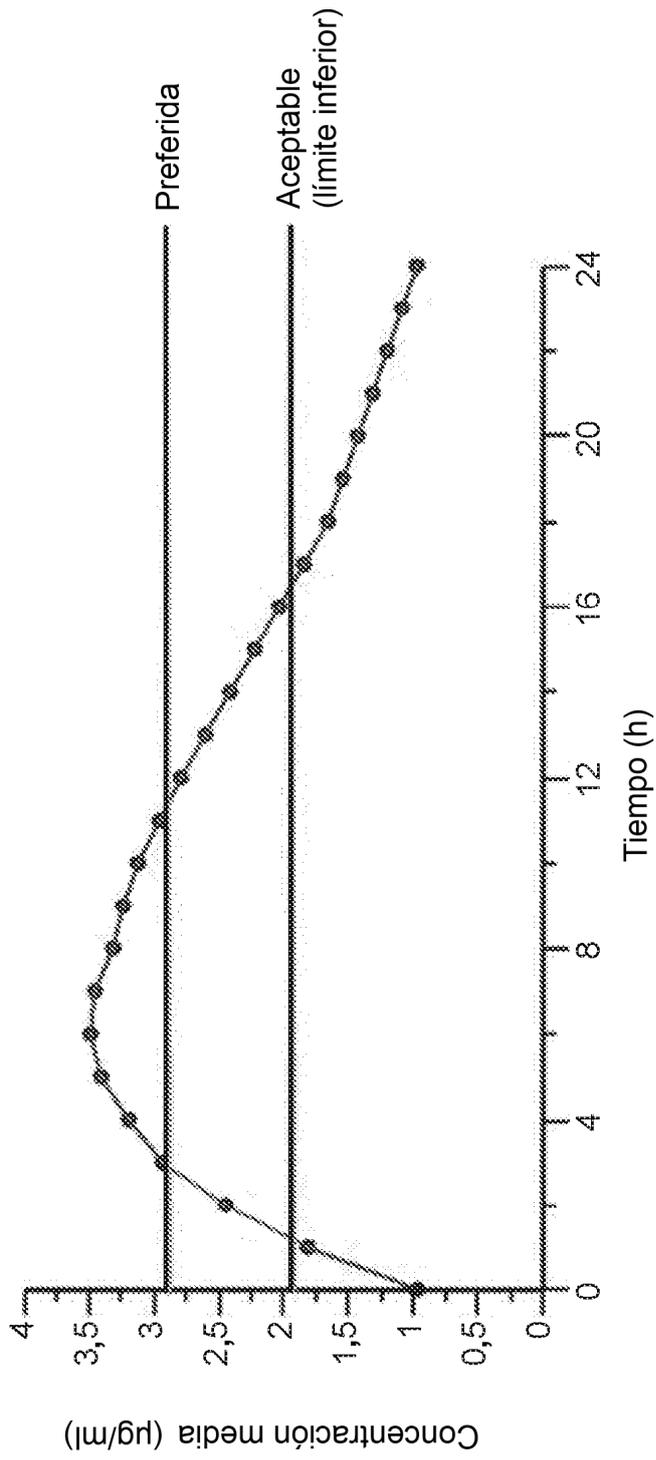


Figura 6



	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (mg/ml)	ABC <sub>inf</sub> (h*mg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
En ayunas	4,39	2,31	47,93	8,09
Alimentado	6,93	2,53	47,81	7,70

Figura 7



	T <sub>máx</sub> (h)	C <sub>máx</sub> (mg/ml)	ABC <sub>inf</sub> (h*mg/ml)	T <sub>1/2</sub> (h)
En ayunas	4,04	3,02	57,68	7,81
Alimentado	6,64	3,16	56,63	7,56

Figura 8

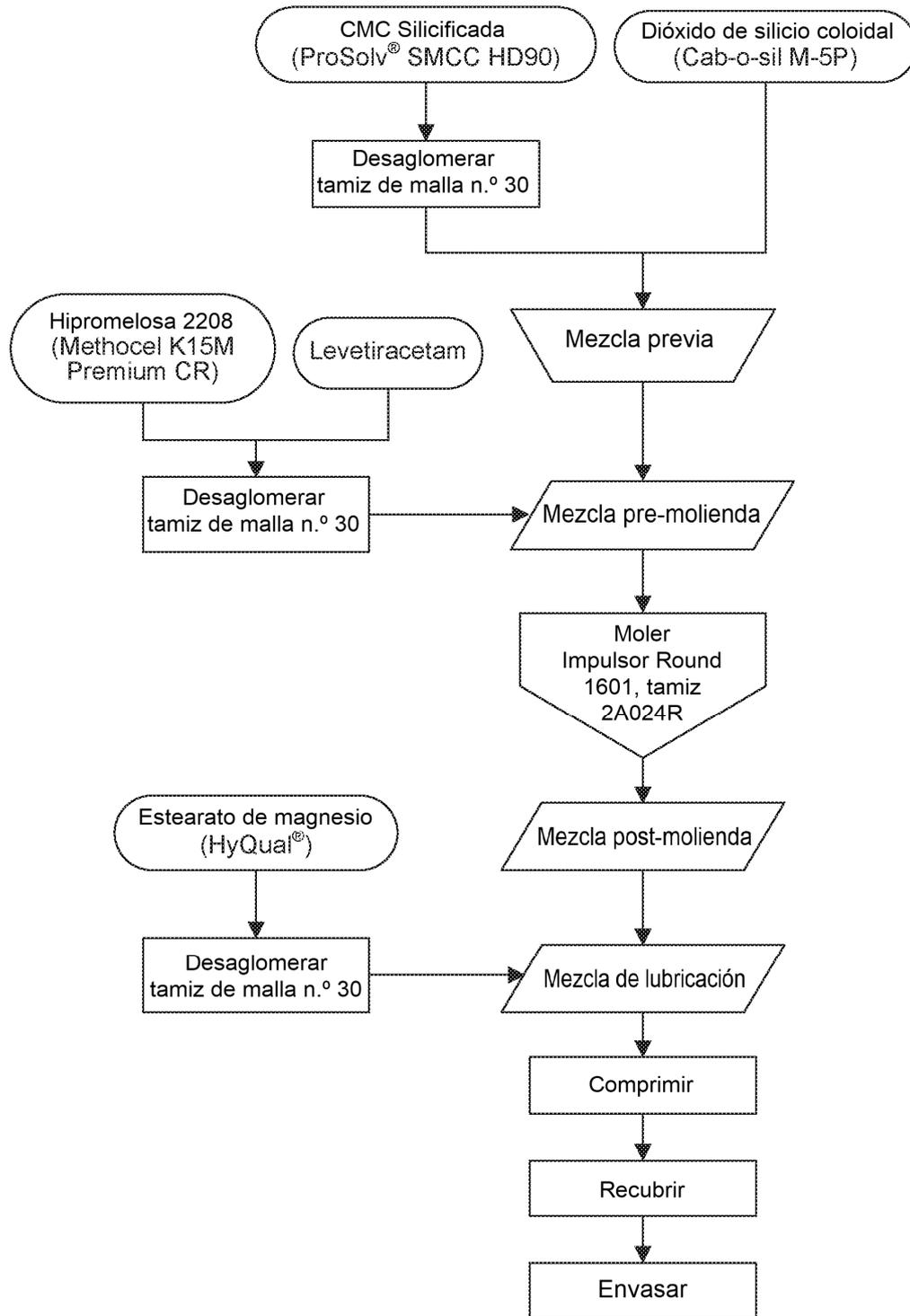


Figura 9