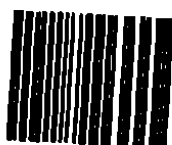


AS: 83.664

REPUBLICA DE COLO



DIVISION DE NUEVAS CREACIONES



00 81771

SOLICITUD DE
PATENTE DE
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00091771 00000000

Folios: 66

Fecha (RIB): 2000-11-20 17:01:12

Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

UCB, S.A.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

BELGICA

Departamento o Estado

Ciudad

BRUSELAS

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Yves LAMBERTY, Alain MATAGNE, Henrik KLITGAARD, Tony

WAEGENANS

Dirección y Domicilio

Braine-Le-Chateau, Gerpennes, Bruselas, Leuven.

BELGICA (Respectivamente).

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **UN DERIVADO DE PIRROLIDINACETAMIDA SOLO O EN COMBINACION
PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO
CENTRAL (CNS)**PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARISSI ☒NO ☐(33) País **EP**
EP(32) Fecha **99-12-01**
99-12-01(31) No. Solicitud **99124269.4**
99123803.1

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/40//C07D 207/00

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

El uso de (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades particulares y composiciones farmacéuticas nuevas que incluyen (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

ANEXOS DE LA SOLICITUD

Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica

☐

Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la S.I.C Protocolo No. 17161

☒

Recibo de la tasa respectiva \$608.000 (Recibo No. 69,595)

☒

Si se reivindica prioridad, el certificado respectivo (copia legalizada)

☐

Traducción oficial

☐

Capítulo descriptivo

☒

Dibujos, planos necesarios

☐

Capítulo reivindicatorio

☒

Tarjeta archivo propietarios según formato

☐

Tarjeta archivo temático según formato

☐

Extracto para resumen o para publicación según formato

☐

Arte final 12 x 12 cms

☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA DEL APODERADO

CPB/aac
Noviembre 30, 2000

CC. 170.322 de Btá. TP. No. 1003 del C.S.J.

2

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicacion : 00091771 00000000 Folios: 66
Fecha (MS): 2000-11-30 17:01:12
Tramite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Dependencia: 2029 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 69,595
FECHA : NOVIEMBRE 8 DE 2000

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
BRIGARD & CASTRO LTDA	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2640615	14,833,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	\$ 608,000.00

SON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS



RESPONSABLE : _____

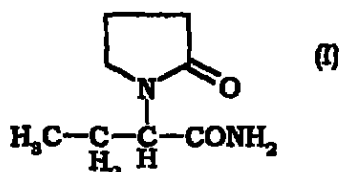
RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4

UN DERIVADO DE PIRROLIDINACETAMIDA SOLO O EN
COMBINACIÓN PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL (CNS)

La presente invención se relaciona con el uso de (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-
5 pirrolidinacetamida para la preparación de fármacos para el tratamiento curativo
y/o profiláctico de desórdenes bipolares, migraña, dolor crónico o neuropático, y
con composiciones farmacéuticas que comprenden (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-
pirrolidinacetamida y por lo menos un compuesto que induce la inhibición neural
mediada por receptores GABA_A.

10 Es también conocida la (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1- pirrolidinacetamida, de la
fórmula:



y en lo sucesivo se denomina como levetiracetam [Nombre Internacional No
15 Patentado].

El uso de levetiracetam, como agente protector para el tratamiento y
prevención de agresiones de tipo hipóxico e isquémico del sistema nervioso
central (CNS) se describe en la Patente Europea EP-B-0 162 036. El compuesto
puede emplearse además en el tratamiento de epilepsia, una indicación
20 terapéutica para la cual se ha demostrado que su enantiómero dextrorrotatorio,
(R)-(+)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidin-acetamida, es totalmente inactivo (A. J.
GOWER y collegas., Eur. J. Pharmacol., 222, (1992), 193-203). Este último
compuesto se ha descrito igualmente en la Patente Europea EP-B-0 645 139,
para el tratamiento de la ansiedad.

25 EP-B-0 162 036 ya citada describe también métodos para preparar el
levetiracetam que requieren la síntesis de un reactivo inicial obtenido por
resolución del racemato correspondiente. La Patente Británica GB 2 225 322,
describe un método para preparar el levetiracetam utilizando un aminoácido

natural que ya tiene la configuración esteroquímica deseada como el material inicial.

Ahora, sorprendentemente se ha descubierto que el levetiracetam posee propiedades terapéuticas que lo hacen particularmente útil en el tratamiento y profilaxis de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o neuropático. Estas actividades no se observan en el enantiómero dextrorrotatorio, (R)-(+)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

De este modo, la presente invención concierne al uso del levetiracetam para la preparación de fármacos para el tratamiento de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o neuropático.

Igualmente la presente invención tiene que ver con un método para tratar migraña, trastornos bipolares, manía y dolor crónico o neuropático, que comprende administrar una dosis terapéutica de levetiracetam a un paciente con necesidad de dicho tratamiento.

El término "tratamiento" como se emplea aquí significa el tratamiento curativo y el tratamiento profiláctico.

El término "curativo" como se emplea aquí significa la eficacia en tratar episodios progresivos (por ejemplo, como fases maníacas o fases depresivas en trastornos bipolares).

El término "profiláctico" significa la prevención de la iniciación o recurrencia de episodios maníaco/depresivos, migraña o episodios de dolor neuropático.

El término "migraña" como se emplea aquí significa un trastorno caracterizado por ataques recurrentes de dolor de cabeza que varían ampliamente en intensidad, frecuencia y duración. Por lo común, los dolores de cabeza son unilaterales y se asocian frecuentemente con anorexia, náuseas, vómito, fonofobia, y/o fotofobia. En algunos casos vienen precedidos por, o asociados con, perturbaciones neurológicas y del estado anímico. La cefalalgia con migraña puede durar desde 4 horas a aproximadamente 72 horas. La International Headache Society (IHS, 1988) clasifica la migraña con aura (migraña clásica) y migraña sin aura (migraña común) como los principales tipos de migraña. Migraña con aura consiste en una fase de dolor de cabeza precedida

6 X

por síntomas característicos visuales, sensoriales, del habla, o motores. En ausencia de dichos síntomas, el dolor de cabeza se denomina migraña sin aura.

Cifras de prevalencia de un año dependen principalmente de la edad y el sexo (Ferrari MD. "Migraña" The Lancet (1998); 351: 1043-1051 - Sheffield RE. "Prevalencia de la Migraña: una revisión de la literatura" Dolor de Cabeza
5 (1998); 38: 595-601).

Diez por ciento de la población general (6% de los hombres y 15% de las mujeres) son pacientes activos de migraña. La prevalencia muestra sus puntos más altos entre los 35 a 50 años de edad en las mujeres y entre 25 a 35 años de
10 edad en los hombres. Dentro del grupo de 10 a 19 años de edad, hay un fuerte incremento de la prevalencia con la edad, con un punto máximo alrededor de los 14-16 años. Antes de la pubertad existe una prevalencia igual entre hombres y mujeres. Entre los adultos, la proporción de mujeres a hombres es de aproximadamente 2.5 : 1. Los índices de prevalencia de un año para migraña sin
15 aura son 1.5 a 7 veces más altos que la migraña con aura.

Los tratamientos de migraña pueden dividirse en cuatro tipos: medidas generales, terapia abortiva, medidas de alivio del dolor y tratamiento profiláctico (Silberstein SD. "Tratamiento preventivo de la migraña: un vistazo general" Cephalalgia (1997); vol. 17 páginas 67-72 - Diamond S, Diamond ML.
20 "Diagnóstico contemporáneo y control del dolor de cabeza y la migraña" (1998); Primera Edición. Handbooks in Health Care Co., Newtown, Pennsylvania, USA.

Diener HC, Kaube H, Limmroth V. "Guía práctica para el control y prevención de la migraña" Drugs (1998); vol. 56 (5): páginas 811-824).

25 Medidas generales pueden ser un programa regular de sueño, un programa regular de comidas, medidas dietéticas, etc. Existe una variedad de agentes que pueden emplearse como tratamientos abortivos los cuales varían desde los simples analgésicos, tales como el ácido acetil salicílico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (NSAIDs), compuestos de ergotina,
30 antieméticos, hasta los agonistas de serotonina (5-HT) más recientemente desarrollados (compuestos de triptano).

Las medidas de alivio del dolor pueden incluir NSAIDs, analgésicos narcóticos, o terapia de rescate. Al igual que para los tratamientos agudos existe

una variedad de medicaciones que se emplean en la profilaxis de la migraña. Usualmente el tratamiento profiláctico se administra diariamente durante meses o años. Se lo debe considerar para pacientes que tienen dos o más ataques de migraña por mes. Los bloqueadores de beta-adrenoceptor – principalmente propranolol – han sido reconocidos por su eficacia en la prevención de la migraña. Igualmente eficaz es el fármaco antiepiléptico sodio de divalproex. Otros compuestos son antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), bloqueadores de canal de calcio (nifedipina, flunarizina, verapamil), NSAIDs (cetoprofeno, naproxeno), riboflavina (vitamina B2) y antagonistas 5-HT.

10 Teorías tradicionales de la patogénesis de la migraña son la teoría vasogénica y la teoría neurogénica. Ninguna de estas teorías explica completamente todos los fenómenos clínicos observados durante un ataque de migraña.

15 Puntos de vista corrientes acerca de la patofisiología de la migraña toman en cuenta los dos eventos vasculares y neurológicos en la iniciación de un ataque. Los eventos neurofisiológicos endógenos activan las fibras trigémino-vasculares del tallo cerebral, con liberación perivascular consiguiente de poderosos neuropéptidos vasoactivos. En experimentos con animales estos neuropéptidos promueven una respuesta de inflamación neurogénica, que
20 consiste en vasodilatación y extravasación del plasma dural. La depresión de extensión cortical (CSD) se ha descrito como ondas de extensión lenta de inhibición de neuronas corticales que se asocia con los síntomas clínicos del aura. La CSD experimental puede activar el sistema trigémino-vascular en el tallo cerebral, proporcionando un posible vínculo entre el aura y los mecanismos
25 del dolor de cabeza.

Existe alguna evidencia de que el 5-HT actúa como un neurotransmisor y mediador humoral en los componentes vasculares y neurales de la cefalalgia con migraña.

Los pacientes con migraña tienen una perturbación sistémica del
30 metabolismo del 5-HT.

Se especula que las personas con tendencia a la migraña tienen un umbral reducido de excitabilidad neuronal, debido posiblemente a la actividad disminuida del ácido gamma-aminobutírico inhibidor de neurotransmisor

(GABA). El GABA reduce normalmente los efectos celulares de la serotonina de neurotransmisor (5-HT) y el glutamato, dos de los cuales parecen estar involucrados en los ataques de migraña.

El sodio de divalproex es un compuesto estable de coordinación que comprende valproato de sodio y ácido valproico en una relación molar 1:1. Se ha reportado el metabolismo trastornado del GABA en pacientes con migraña, y se detectaron cambios en los niveles del GABA cerebroespinal durante episodios de migraña. Se cree que el sodio de divalproex eleva los niveles de ácido gamma-butírico (GABA) en el cerebro disminuyendo su degradación. El incremento en la actividad de los sistemas GABAérgicos puede tener efecto en la generación de la migraña directa o indirectamente a través de un número de mecanismos. Los mecanismos potenciales indirectos incluyen reducir la tasa de disparo de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo rafe dorsal.

El término "valproato" como se emplea aquí incluye el ácido valproico y los derivados tales como valpromide, pivoxil valproato, valproato de magnesio, sodio de divalproex, valproato de sodio y valproato de semi-sodio.

Se ha reportado que el valproato eleva los niveles endógenos de encefalina en el cerebro, la cual juega un papel determinante en la analgesia.

Se ha postulado que el valproato disminuye los niveles de aminoácidos excitadores en el cerebro, interfiriendo con el CSD (Mathew NT y colegas, "Profilaxis de la migraña con divalproex" Arch. Neurol. (1995); vol.52: páginas 281-286 - Welch KM, D'Andrea G, Tepley N, Barkley G, Ramadan NM. "El concepto de migraña como un estado de hiperexcitabilidad neuronal central" Neurol. Clin. (1990); vol.8: páginas 817-828).

Los efectos colaterales más comunes reportados con valproato son náuseas, vómito, indigestión, astenia, somnolencia, vértigo, tremor (agitación involuntaria), aumento de peso y alopecia. Debido a que la mayor parte de los efectos colaterales se relacionan con la dosis, el paciente y el médico deben propender por la dosis terapéutica más baja posible.

El valproato tiene un riesgo conocido de falla hepática, particularmente en niños de corta edad. Se necesita realizar exámenes de función hepática en

intervalos regulares. Se ha reportado que el valproato produce efectos teratogénicos tales como defectos del tubo neural.

No obstante, la prevención de un ataque de migraña es preferible a la supresión de un ataque, porque el tratamiento profiláctico le permite al paciente una mayor liberación de la enfermedad. Esto es particularmente cierto en casos más severos en que los pacientes presentan una mayor frecuencia de ataques. La meta última en todos los casos es la liberación completa de cualquier ataque posterior, controlada mediante un tratamiento profiláctico continuado. Hasta ahora, dicha meta sólo se ha logrado con valproato, pero a un precio muy alto de efectos colaterales, como ya se mencionó, y contra-indicaciones (por ejemplo, interacciones con otras medicaciones y particularmente potencial de malformaciones congénitas).

Existe una auténtica necesidad para desarrollar otras alternativas y proporcionar un compuesto con un margen terapéutico que sea más apropiado al tratamiento y más particularmente para el tratamiento profiláctico de esta patología.

Para demostrar que el levetiracetam es particularmente apropiado para el tratamiento de la migraña, con buen margen terapéutico, se han llevado a cabo ensayos clínicos en una manera conocida por una persona con habilidades en el arte.

Dicha actividad es particularmente inesperada debido al hecho de que el levetiracetam carece de efectos directos sobre el sistema GABA (H. Klitgaard y colegas, *"Evidencia de un perfil único del levetiracetam de ataques y epilepsia en modelos roedores"* European Journal of Pharmacology (1998); vol. 353, páginas 191-206). Se ha propuesto la potenciación de la inhibición GABAérgica, pero experimentos extensivos in vitro no han revelado ningún desplazamiento significativo de ligandos específicos para 55 diferentes sitios de enlace incluyendo diferentes sistemas de receptor, sitios de reabsorción, sistemas de segundo mensajero y proteínas de canal (M. Noyer y colegas. *"El novedoso fármaco antiepiléptico levetiracetam (ucb L059) parece actuar vía un sitio de enlace específico en las membranas del Sistema Nervioso Central (CNS)"* European Journal of Pharmacology (1995), vol. 286, páginas 137-146). Más aún, el levetiracetam no moduló flujos de cloruro inducidos por el muscimol.

Finalmente, de un estudio neuroquímico en cerebro de ratón se reportó una falta de efecto sobre los niveles del GABA y las actividades enzimáticas de la GABA transaminasa y la decarboxilasa glutámica (G. J. Sills y colegas. "*Estudios neuroquímicos con el novedoso anticolvulsivo levetiracetam en cerebro de ratón*"; European Journal de Pharmacology; (1997) vol. 325 páginas 35-40).

El valproato es más aún el único fármaco antiepiléptico que ha sido aprobado por su eficacia en el tratamiento profiláctico de cefalalgia con migraña, de este modo, no hubo razón por lo tanto para esperar que el fármaco antiepiléptico levetiracetam con un modo de acción diferente, desconocido hasta ahora, sería también particularmente apropiado para el tratamiento de la migraña.

Por todas estas razones, se espera que el tratamiento o tratamiento profiláctico con levetiracetam combine los efectos benéficos en la reducción de los ataques y mejoras en la calidad de vida y funcionamiento diario.

El término "trastornos bipolares" tal como se usa aquí se define a continuación.

Trastornos bipolares se clasifican como Trastornos del Estado Anímico de acuerdo con el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales), 4ª edición (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual Estadístico y de Diagnóstico de Trastornos Mentales) (DSM-IV TM), American Psychiatry Association (Sociedad Norteamericana de Siquiatría), Washington, DC, 1994). Los trastornos bipolares se caracterizan generalmente por episodios repetidos (es decir, por lo menos dos) desencadenados de manera espontánea, en los cuales la hiperexcitabilidad, actividad y estado anímico del paciente se encuentran significativamente alterados, perturbación ésta que consiste en algunas ocasiones en una elevación del estado anímico y una energía y actividad crecientes (manía o hipomanía) y, en otras ocasiones, un decaimiento del estado anímico y energía y actividad disminuidas (depresión).

Los trastornos bipolares se dividen en cuatro categorías principales en los trastornos bipolares DSM-IV (trastorno bipolar I, trastorno bipolar II, ciclotimia y no especificados en otra forma).

La característica esencial del trastorno bipolar I es un cuadro clínico que se caracteriza por uno o más episodios maníacos alternados con uno o más episodios mayores depresivos.

La característica esencial del trastorno bipolar II es un cuadro clínico que se caracteriza por uno o más episodios depresivos mayores acompañados por lo menos por un episodio hipomaníaco. No se encuentran presentes episodios maníacos completos o mixtos.

La ciclotimia se caracteriza por numerosos períodos de síntomas hipomaníacos que no satisfacen los criterios para un episodio maníaco y períodos de síntomas depresivos que no cumplen los criterios sintomáticos o de duración para un episodio depresivo mayor.

Los trastornos bipolares no especificados de otra forma pueden producirse adicionalmente al diagnóstico de la esquizofrenia, trastornos delusorios, o trastorno sicótico no especificado de otra forma. Si se da una alternación muy rápida (de varios días) entre síntomas maníacos y síntomas depresivos (por ejemplo, varios días de síntomas puramente maníacos seguidos por varios días de síntomas puramente depresivos) que no satisfacen los criterios de duración mínima para un episodio maníaco o un episodio depresivo mayor, el diagnóstico es trastornos bipolares no especificados de otra forma.

Por episodio maníaco se quiere significar un período definido durante el cual se da un estado anímico anormal y persistentemente elevado, expansivo o irritable con signos de habla apresurada y agitación sicomotora.

Por hipomanía se da a entender un episodio maníaco menos extremo, con un menor grado de severidad.

Por episodio depresivo mayor se da a entender un período de por lo menos 2 semanas durante las cuales persiste un estado anímico depresivo o la pérdida de interés o placer en casi todas las actividades, con signos de concentración deteriorada y retardo sicomotor.

Por episodio mixto se da a entender un período de tiempo (que dura por lo menos 1 semana) en el cual se cumplen los criterios tanto para un episodio maníaco como para un episodio depresivo mayor casi cada día.

Durante un número de décadas, el tratamiento de la manía y recurrencias maníacas en trastornos bipolares se ha basado esencialmente en el empleo de

sales de litio (Li^+). En años recientes, la protección incompleta y la tolerancia aportadas por el uso a largo plazo de Li^+ para trastornos bipolares ha llevado a que se consideren tratamientos alternativos. Estudios clínicos indican que durante la fase aguda del trastorno bipolar, hasta el 40% de los pacientes no responden satisfactoriamente al tratamiento de litio (Gustavo A. y colegas, *Anticonvulsivos para el tratamiento de la depresión maníaca*; Current Drug Therapy (Terapia con Fármacos Corrientes), vol. 56, N°8, 1989).

Se ha observado un número de problemas de seguridad vinculados con el uso a largo plazo del litio. Así, nefropatía intersticial crónica, poliuria, diabetes insipidus o diabetes insipidus nefrogénica ocurren en 25% de los sujetos tratados durante un período de más de dos años. Además, el uso normal de litio induce con frecuencia disartria, temblores, ataxia, hipotiroidismo (30% de los sujetos en los dos primeros años) e impotencia.

Uno de los tratamientos alternativos más comunes es el uso de un anticonvulsivo, valproato, que ha demostrado poseer una actividad antimaníaca y puede tener además tener una actividad estabilizadora del estado anímico. Sin embargo, los resultados obtenidos todavía no son satisfactorios y, más aún, el valproato induce fácilmente una variedad de efectos colaterales. Los efectos colaterales usuales del valproato se relacionan con el tracto gastro-intestinal, tales como náuseas, vómito, anorexia y diarrea, como se describe en el párrafo que antecede.

Pruebas farmacológicas han demostrado que, en dosis terapéuticamente activas, el valproato induce una hiperactividad significativa cuando se administra a un roedor sano de control. El uso profiláctico del valproato en pacientes podría por lo tanto inducir un efecto contrario al efecto deseado y/o producir una leve hiperactividad después de cada administración de una tableta. Análogamente, durante el tratamiento activo, el valproato está en capacidad de mantener un efecto hiperactivo aunque haya pasado la fase maníaca. Finalmente, este estudio ha demostrado la dificultad de adaptar la dosis útil de litio o valproato al sujeto. Así, para estos dos compuestos, una leve sobredosis tiende a reducir la actividad del roedor por debajo del nivel de los controles.

Existe una necesidad auténtica para desarrollar otras alternativas al litio o al valproato para evitar sus numerosos efectos colaterales y proporcionar un compuesto con un margen terapéutico, que sea más apropiado al tratamiento de esta patología.

5 Sorprendentemente se ha descubierto que el levetiracetam, además de su actividad antimaniaca, induce únicamente una hiperactividad muy leve en ratas de control sin ninguna manifestación de manía. El levetiracetam sería así particularmente adecuado para el tratamiento de la manía.

Una ventaja inesperada más del levetiracetam es la provisión de la
10 normalización al nivel de actividad del control, mientras que el valproato o el litio tienden a ir mas allá de esto.

Así, en el caso del valproato y el litio, una dosis demasiado alta de estos compuestos podría tener como resultado una hipoactividad con respecto al estado normal del paciente, lo cual debe evitarse.

15 De este modo, el levetiracetam tiene una cierta ventaja, puesto que le posibilita al facultativo adaptar las dosis al paciente más fácilmente, sin arriesgar la inducción de efectos colaterales de hipoactividad debida a una sobredosis.

De igual modo, se minimizarían las consecuencias de la ingesta abusiva de tabletas por el paciente.

20 Finalmente, en las dosis terapéuticas usadas, el levetiracetam tiene además la ventaja de estar bien distante de dosis en las cuales es capaz de inducir efectos colaterales, mientras que los compuestos tales como el valproato o la carbamazepina poseen un margen muy reducido de seguridad (A. J. Gower y colegas, Eur. J. Pharmacol., 22, páginas 193-203 (1992) – W. Löscher y D.
25 Hönack, Eur. J. Pharmacol., 232, páginas 147-158 (1993) – H. Klitgaard, A. Matagne, J. Gobert, E. Wulfert, Eur. J. Pharmacol., 353, páginas 191-206 (1998)).

Este rango imprevisible de propiedades significa que el uso del levetiracetam es de particular interés para la manufactura de un medicamento
30 para el tratamiento de trastornos bipolares. Este compuesto tiene un margen de seguridad que jamás ha sido alcanzado para esta categoría terapéutica.

El término “dolor crónico” como se emplea aquí se está reconociendo gradualmente como un proceso de enfermedad distinto del dolor agudo.

Convencionalmente definido como dolor que persiste más allá del tiempo normal de mejoría, el dolor puede considerarse también crónico en el punto en que el individuo se da cuenta que el dolor va a ser parte persistente de su vida para el futuro inmediato. Es probable que una mayoría de síndromes de dolor crónico implique un componente neuropático, el cual es habitualmente más difícil de tratar que el dolor somático agudo.

Los mejores ejemplos de síndromes de dolor predominantemente neuropático son la neuropatía periférica diabética y la neuralgia pos-herpética. Un síndrome de dolor crónico principalmente somático se ejemplifica por los pacientes con artritis reumatoide u otras enfermedades reumatológicas. Por otra parte, el síndrome de dolor crónico más común que implica dolor asociado con lesión de la espalda comprende a menudo sistemas de múltiples órganos. La otra causa principal de dolor crónico es el cáncer, el cual es conocido por su capacidad de traspasar las fronteras de tejido y dañar o comprimir una variedad de sistemas de órganos. Por lo tanto, la mayoría de los pacientes con cáncer y lesiones en la espalda sufren dolor asociado tanto con los mecanismos somáticos como con los neuropáticos (H. C. Hansen, MD "*Tratamiento del Dolor Crónico con Fármacos Antiepilépticos: Una Nueva Era*" South Medical Journal-Southern Medical Association (1999) 92(7) páginas 642-649).

El término "dolor neuropático", como se emplea aquí, es un dolor iniciado por un cambio patológico en un nervio que señala la presencia de un estímulo nocivo cuando no existe dicho estímulo reconocible, dando origen a una sensación falsa de dolor. En otras palabras, parece que el sistema del dolor se ha activado y no puede desconectarse por sí mismo.

Puede estar asociado con lesiones del nervio (espinal o cerebral) central o periférico o con disfunción en el sistema nervioso. El dolor neuropático puede manifestarse como resultado de condiciones tales como lesión del nervio (por ejemplo, cirugía, accidente, amputación), trauma que afecte la extremidad (con o sin lesiones obvias del nervio), enfermedades que afecten el sistema nervioso, infarto relacionado con el sistema nervioso, función anormal del nervio, trastornos de dolor radicular y espinal.

Por lesión del nervio se dan a entender condiciones tales como dolor fantasma (dolor referido a la extremidad amputada), dolor del muñón (dolor en el

sitio de la amputación), extremidad fantasma (sensaciones no dolorosas referidas a la extremidad amputada), dolor pos-operatorio, síndrome de dolor talámico (dolor pos-apoplejía central). Por trauma que afecta la extremidad se dan a entender condiciones tales como, distrofia sintomática refleja, causalgia. Por enfermedades que afectan el sistema nervioso se dan a entender condiciones tales como neuropatía diabética y otras neuropatías, neuralgia trigeminal (TN), neuralgia pos-herpética (PHN), esclerosis múltiple, neuropatía asociada con SIDA, neuropatía asociada con cáncer (neuropatía secundaria a la quimioterapia) (S. Troel, M.D. Jensen *"Mecanismos de Dolor Neuropático"* Pain 1996-An updated review (Una Revisión Actualizada), IASP Press SEATTLE (1996), páginas 77-86).

Dolores crónicos y/o neuropáticos siguen siendo los síndromes de dolor que son más difíciles de tratar, y existe una necesidad genuina para desarrollar ingredientes activos novedosos.

Durante más de treinta años se ha avanzado muy poco en el tratamiento con fármacos para el dolor crónico y el dolor neuropático, y esto permanece restringido al uso de antidepresivos, fármacos anti-inflamatorios no esteroides, anestésicos locales y anticonvulsivos.

Un número de anticonvulsivos, tales como el valproato o la carbamazepina, poseen actividad en el tratamiento de estas condiciones dolorosas, pero otras como el pentobarbital son ineficaces (H. L. Fields y colegas, *Excitability Blockers*, páginas 93-116 - H. C. Hansen, MD *"Tratamiento De Dolor Crónico Con Fármacos Antiepilépticos: Una Nueva Era"* South Medical Journal- Southern Medical Association (1999) 92(7) páginas 642-649).

Tienen que tomarse precauciones considerables cuando se usa la carbamazepina, que es un tratamiento de primera línea, puesto que la diferencia entre la dosis terapéutica y la dosis que induce los efectos colaterales es extremadamente pequeña. Además, la posología que induce estos efectos varía dependiendo del paciente. Así, el facultativo tiene que ser sumamente cuidadoso al ajustar las dosis a cada individuo tratado. Los efectos colaterales incluyen sedación, ataxia, vértigo, visión borrosa, además de náuseas y vómito.

Igualmente, cerca del 10% de los pacientes presentan leucopenia leve (H. L. Fields y colegas, Excitability Blockers páginas 93-116).

La carbamazepina, que es la molécula en la categoría antiepiléptica, que actúa como referencia para estudios farmacológicos en el campo del dolor crónico o neuropático, tiene una actividad clara en inhibir el dolor inducido artificialmente o hiperalgesia. No obstante, estudios farmacológicos han confirmado que la curva actividad-dosis no sólo reversa el dolor al umbral del control (reversión de la hiperalgesia), sino que va más allá de eso e induce una desensibilización parcial en sujetos tratados (alteración del umbral normal). De este modo en las dosis usadas terapéuticamente, se observa un efecto antinociceptivo y el animal ya no siente más dolor del que sentiría en su estado normal. Dicha desensibilización puede ser particularmente peligrosa en cuanto a un uso sin riesgo por el paciente. Así, si un paciente que quisiera reducir el dolor crónico o neuropático, tomara una dosis demasiado alta de carbamazepina, se vería expuesto a desensibilización parcial. De este modo, siendo su umbral de sensibilidad más alto de lo normal, sería mucho menos receptivo a agresiones externas tales como calor, excoriaciones o similares y, así, arriesgaría lesionarse o quemarse.

Estudios farmacológicos han revelado que el levetiracetam se comporta en forma inesperada en el tratamiento del dolor crónico o neuropático. En contraste con la carbamazepina, esta molécula normaliza la curva dosis/actividad al umbral del dolor del control (es decir, la respuesta antes de la inducción de la diabetes). De este modo, el uso del levetiracetam tiene un margen de seguridad mucho más alto de riesgo en el evento de una sobredosis.

Además, en las dosis terapéuticas usadas, el levetiracetam tiene también la ventaja de estar muy lejos de las dosis en las cuales es capaz de inducir efectos secundarios, mientras que compuestos tales como la carbamazepina tienen un margen de seguridad ampliamente reducido.

Esta inesperada gama de propiedades significa que el uso del levetiracetam es de particular importancia para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos de dolor crónico y/o neuropático.

La presente invención requiere la administración de una dosis efectiva de levetiracetam para el tratamiento de trastornos bipolares, migraña y dolores

crónicos o neuropáticos. La dosis requerida de acuerdo con la invención debe ser suficientemente alta para permitir el alivio de los trastornos bipolares, migraña y dolores crónicos o neuropáticos. Por ejemplo, las composiciones farmacéuticas que incluyen levetiracetam pueden administrarse oral o
5 parenteralmente, verbigracia, por vía intravenosa, intramuscular o subcutánea o intratecal.

Así, la presente invención concierne además a una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o neuropático que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de
10 levetiracetam y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse para administración oral pueden ser sólidos o líquidos y pueden venir, por ejemplo, en forma de tabletas, píldoras, grageas, cápsulas de gelatina, soluciones, jarabes y similares.

A este fin, el levetiracetam puede usarse mezclado con un diluyente
15 inerte o un vehículo no tóxico farmacéuticamente aceptable, tal como almidón o lactosa, por ejemplo. Opcionalmente, estas composiciones farmacéuticas pueden contener además un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, un desintegrante tal como ácido algínico, un lubricante tal como estearato de magnesio, un deslizante tal como dióxido de silicio coloidal,
20 un endulzante tal como sucrosa o sacarina, o agentes colorantes o un agente saborizante como menta o metil salicilato. También incluyen composiciones que pueden liberar el ingrediente activo en forma controlada. Las composiciones farmacéuticas que pueden usarse para administración parenteral vienen en presentaciones farmacéuticas que son conocidas para este modo de
25 administración y se dan en forma de soluciones acuosas u oleosas o suspensiones envasadas generalmente en ampolletas, jeringas desechables, frascos de vidrio o plástico o recipientes para infusión.

Además del ingrediente activo, estas soluciones o suspensiones pueden contener también opcionalmente un diluyente estéril como agua para inyección,
30 una solución salina fisiológica, aceites, polietilen glicoles, glicerina, propilen glicol u otros solventes sintéticos, agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico, antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio, agentes quelantes tales como ácido etilen diamina-tetra-acético, amortiguantes tales

como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para ajustar la osmolaridad, tales como cloruro de sodio o dextrosa.

Estas formas farmacéuticas se preparan usando métodos que se emplean rutinariamente por los farmaceutas.

5 La dosis diaria de ingrediente activo administrado al paciente, puede caer dentro de un amplio rango de concentraciones y depende de una variedad de factores tales como el sexo del paciente, eda, peso y condición médica, así como del método de administración. De este modo, la cantidad de ingrediente activo en composiciones para administración oral es por lo menos de 0.5% en peso y
10 puede ir hasta 80% en peso con respecto al peso de la composición.

Estudios clínicos en voluntarios sanos mostraron que el levetiracetam es bien tolerado en una dosis única (hasta 5,000 g) y dosis repetidas (1500 mg/día durante 14 días). Datos preliminares de estudios de tolerancia sugieren una excelente tolerancia en pacientes epilépticos de dosis hasta 4000 mg/día.

15 Para las composiciones orales preferidas, la unidad de dosificación se encuentra en el rango de 50 a 3000 miligramos (mg) y, más preferiblemente, en el rango de 250 a 1500 mg de levetiracetam.

En composiciones para administración parenteral, la cantidad de levetiracetam presente es por lo menos de 0.5% en peso y puede ser de hasta
20 33% en peso con respecto al peso de la composición. Para las composiciones parenterales preferidas, la unidad de dosificación está en el rango de 1 mg a 400 mg de levetiracetam.

La dosis diaria puede caer dentro de un amplio rango de unidades de dosificación de levetiracetam y, por lo general se halla en el rango de 5 a 70
25 mg/kilogramo (kg). No obstante, debe entenderse que las dosis específicas pueden adaptarse a casos particulares dependiendo de los requerimientos individuales, a discreción del facultativo.

El levetiracetam puede emplearse solo o combinado con por lo menos un otro ingrediente farmacéuticamente activo para uso en estas patologías.
30 Ejemplos no limitantes de estos compuestos, que pueden citarse para uso en combinación con levetiracetam son antivirales, antiespasmódicos (es decir: baclofeno), antieméticos, agentes estabilizadores antimaníacos del estado anímico, analgésicos (es decir: aspirina, ibuprofeno, paracetamol), analgésicos

narcóticos, anestésicos tópicos, analgésicos opioides, sales de litio, antidepresivos (es decir: mianserina, fluoxetina, trazodone), antidepresivos tricíclicos (es decir: imipramina, desipramina), anticonvulsivos (es decir: valproato, carbamazepina, fenitoína...), antipsicóticos (es decir: risperidona, haloperidol), 5 neurolepticos, benzodiazepinas (es decir: diazepam, clonazepam), fenotiazinas (es decir: clorpromazina), bloqueadores del canal de calcio, anfetaminas, clonidinas, lidocainas, mexiletinas, capsaicina, cafeína, quetiapina, antagonistas de serotonina, bloqueadores β , antiarrítmicos, triptanos, derivados de ergotina.

10 En particular, se ha descubierto que el levetiracetam potencia la actividad de compuestos que inducen inhibición neural mediada por receptores GABA_A sin exacerbar efectos colaterales relacionados. Como resultado de esta propiedad farmacológica inesperada, los pacientes que obtienen control de sus síntomas a expensas de efectos adversos marcados durante el tratamiento de monoterapia con 15 estos compuestos pueden conseguir una mejoría significativa en el resultado de su tratamiento mediante una dosificación conjunta con una dosis menor en combinación con el levetiracetam.

De este modo, la presente invención se relaciona también con el hecho inesperado de que el levetiracetam, conocido como un compuesto antiepiléptico, 20 es un agente potenciador efectivo del anticonvulsivo y la actividad anti-maníaca del valproato, clonazepam, clordiazepóxido, fenobarbital y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

[Como] ejemplos de compuestos que inducen inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, entendemos los siguientes compuestos: 25 benzodiazepinas, barbituratos, esteroides, y anticonvulsivos tales como valproato, viagabatrina, tiagabina, o sales farmacéuticas aceptables de los mismos.

Las benzodiazepinas incluyen las 1,4 benzodiazepinas, tales como diazepam y clonazepam, y las 1,5 benzodiazepinas, tales como clobazam. Un compuesto preferido es clonazepam.

30 Los barbituratos incluyen fenobarbital y pentobarbital. Un compuesto preferido es fenobarbital.

2

Anticonvulsivos preferidos incluyen ácido valproico, valpromida, valproato pivoxil, valproato de sodio, valproato de semi-sodio, divalproex, clonazepam, fenobarbital, vigabatrina, tiagabina.

Compuestos preferidos son ácido valproico, valpromida, valproato, pivoxil, divalproex, valproato de sodio, valproato de semi-sodio y, más preferiblemente, valproato de sodio. Para el tratamiento de la epilepsia, la dosis inicial recomendada de valproato para un adulto en Europa es de 600 mg/día, aumentando a 200 mg en intervalos de tres días hasta que se obtenga el control del ataque o los efectos colaterales impidan mayores aumentos. El rango usual es de 1 a 2 g diariamente (20 a 30 mg por kg de peso corporal por día), con una dosificación máxima diaria de 2.5 g. La dosificación diaria recomendada para niños que pesen más de 20 kg es de 20 a 30 mg/kg/día. En niños que pesen menos de 20 kg, se recomienda una dosificación de 20 mg/kg/día; en el caso de una dosis requerida por encima de 40 mg/kg/día, deben monitorearse la química clínica y los parámetros hematológicos. Para personas de la tercera edad los requerimientos de dosificación del valproato deben ser menores debido a las variaciones de los parámetros farmacocinéticos. Para la mayoría de los pacientes, las concentraciones terapéuticas del valproato en el plasma variarán desde 40 a 100 µg/ml. La cantidad de los ingredientes activos (levetiracetam y compuesto que induce la inhibición neural mediada por receptores GABA_A) de acuerdo con este aspecto de la invención variará dependiendo del mamífero al cual se administran las composiciones, la enfermedad a tratarse, otros ingredientes activos presentes, etc. Generalmente, la cantidad del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A y la cantidad de levetiracetam para una composición dada y la forma de dosificación pueden determinarse fácilmente empleando procedimientos de rutina.

Por consiguiente, la presente invención concierne a una composición farmacéutica que incluye levetiracetam y por lo menos un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A.

La composición farmacéutica de la presente invención comprende una cantidad terapéutica efectiva del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A y una cantidad terapéutica efectiva de levetiracetam preferiblemente en una relación entre 2 y 15.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la presente invención pueden administrarse oral o parenteralmente como ya se describió.

También tienen algún interés las composiciones que incluyen una dosis reducida de valproato.

5 Las composiciones de la presente invención pueden usarse para el tratamiento de la epilepsia y para controlar ataques, para el tratamiento de la depresión, trastornos bipolares, dolor crónico o neuropático y para el tratamiento de la migraña y otras enfermedades controladas con el compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A. La dosificación diaria
10 efectiva requerida depende de la condición que se está tratando y de las características individuales del paciente.

En las composiciones farmacéuticas de la presente invención, la cantidad de levetiracetam es por lo menos suficiente para potenciar la actividad del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A.

15 Una composición preferida comprende una cantidad de levetiracetam suficiente por lo menos para reducir la cantidad del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, manteniendo al mismo tiempo el efecto terapéutico pretendido.

Otra composición preferida comprende una cantidad del compuesto que
20 induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A que, si administrada sola no sería terapéuticamente efectiva, y por lo menos una cantidad suficiente de levetiracetam para obtener el efecto terapéutico deseado.

Como se menciona en el siguiente ejemplo 4, el aumento de la potencia por el levetiracetam significa que la cantidad efectiva usual del compuesto que
25 induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A puede reducirse por un factor de aproximadamente 3 a 15, manteniendo al mismo tiempo el efecto terapéutico deseado. Como ejemplo, el rango usual del valproato para la epilepsia es de 1 a 2.5 g diariamente, de este modo es posible disminuir la cantidad diaria de valproato entre 70 mg y 180 mg y, preferiblemente, entre 70 mg y 140 mg cuando
30 se administra con una cantidad suficiente de levetiracetam para conseguir un efecto terapéutico.

La cantidad suficiente de levetiracetam puede ser de hasta 2.5 veces más baja que la dosis efectiva normal para mono-administración.

2

Por lo tanto, la composición farmacéutica de la presente invención tiene una buena actividad, pero eventos adversos reducidos comparados con el uso del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, tales como valproato solo, para controlar los ataques.

5 La presente invención concierne además al uso de la composición farmacéutica para el tratamiento de la epilepsia, abstinencia del alcohol, agitación involuntaria, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalagia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la cabeza.

10 La presente invención concierne igualmente a un uso de la composición farmacéutica para la manufactura de un medicamento para una aplicación terapéutica en una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia del alcohol, agitación involuntaria, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, dolor de cabeza, trastornos de dolor, isquemia y trauma de cabeza.

La presente invención concierne además a un método para el tratamiento de un paciente humano usando la composición farmacéutica.

La presente invención tiene que ver igualmente con una composición farmacéutica para uso como un medicamento para la curación de dicha enfermedad.

La presente invención se ocupa también del uso de la composición farmacéutica para la manufactura de un medicamento para una aplicación terapéutica en dicha enfermedad.

La presente invención concierne además al uso de una composición farmacéutica que incluye levetiracetam para el tratamiento de un paciente a quien se le administra una cantidad de por lo menos un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, que si se administrara sola no sería terapéuticamente efectiva.

La presente invención se relaciona asimismo con un método para manufacturar un medicamento destinado para aplicación terapéutica en dicha enfermedad, caracterizada por el uso de la composición farmacéutica.

La presente invención se dirige también a métodos de tratar humanos para aliviar la enfermedad mediante la administración de la composición farmacéutica.

3

La presente invención se ocupa además de métodos de tratar humanos para aliviar la enfermedad mediante la administración de una cantidad de levetiracetam suficiente por lo menos para reducir la cantidad del compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A necesarios para mantener el efecto terapéutico deseado.

La presente invención concierne igualmente a un método para tratar un paciente a quien se le administra una cantidad de por lo menos un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A que, si se administra solo, no sería terapéuticamente efectivo, que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de levetiracetam para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia del alcohol, agitación involuntaria, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, dolor de cabeza, trastornos de dolor, isquemia y trauma de cabeza.

La presente invención tiene que ver además con un método para tratar una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia del alcohol, agitación involuntaria, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, dolor de cabeza, trastornos de dolor, isquemia y trauma de cabeza, que comprende administrarle a un mamífero afectado con dicha condición una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición, como ya se describió, para tratar dicha condición.

La presente invención se ocupa también de métodos para tratar un paciente a quien se le administra una cantidad no efectiva de por lo menos un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, que comprende administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de levetiracetam.

Por una cantidad no efectiva, se da a entender una cantidad de ingrediente activo, que si se administra sola no sería terapéuticamente efectiva.

La presente invención tiene que ver igualmente con un método de potenciar selectivamente el efecto terapéutico de un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los receptores GABA_A sin aumentar los efectos colaterales indeseados asociados con él, que comprende la co-administración de una cantidad de valproato que, si se administra sola, no sería terapéuticamente

24

efectiva, con una cantidad de levetiracetam efectiva en producir el efecto terapéutico deseado.

Por co-administración se da a entender, una administración simultánea, separada o consecutiva.

5 Se ha demostrado que el levetiracetam posee la capacidad de potenciar efectivamente el valproato, clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital en modelos farmacológicos. El efecto potenciador del levetiracetam permite reducir la cantidad del valproato o de las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos y, por lo tanto, disminuir los eventos adversos relacionados con una
10 terapia de valproato. De este modo, los pacientes que consiguen una mejoría de sus síntomas a expensas de efectos adversos marcados durante un tratamiento de monoterapia con valproato pueden obtener una mejoría significativa en el resultado de su tratamiento mediante dosificación conjunta con una dosis menor de valproato y levetiracetam. El mismo es el caso para el tratamiento con
15 clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital.

El efecto potenciador del levetiracetam para el valproato se evaluó en dos diferentes modelos animales de epilepsia: los ratones sensibles al sonido, un modelo de epilepsia generalizada, y ratas con amígdalas inflamadas, un modelo de ataques complejos parciales con generalización en forma secundaria. También se
20 midió el deterioro del comportamiento dentro de la prueba con varilla giratoria. El levetiracetam parece potenciar la protección contra el ataque obtenida con valproato, clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital, pero no los efectos adversos asociados con valproato, clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital.

Un modelo de manía usado para evaluar la actividad del fármaco consiste
25 en un modelo animal de hiperactividad inducida por una mezcla de dexamfetamina y clordiazepóxido en roedores. Este modelo se utilizó para evaluar las propiedades antimaníacas del levetiracetam y el valproato, tomados solos o en combinación, y acentuó un efecto sinérgico entre los dos fármacos.

El uso de una terapia de una combinación puede estar asociado con una
30 respuesta alterada y/o una incidencia más alta de eventos adversos y mayor toxicidad debida a la modificación de niveles de fármacos en el cerebro y el plasma, es decir, una modificación de parámetros farmacocinéticos. Un estudio farmacocinético realizado con valproato, diazepam y fenobarbital solos o en

combinación con levetiracetam han demostrado una relación constante cerebro/plasma. Esto demuestra que el efecto sinérgico observado en modelos farmacológicos entre valproato, clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital junto con levetiracetam no obedece a factores farmacocinéticos.

5 La administración de la composición farmacéutica de la invención tiene como resultado una reducción mejorada en la frecuencia y gravedad de las enfermedades. La incidencia de efectos colaterales indeseados puede disminuirse por la composición farmacéutica de la invención en comparación con el empleo de dosis más altas de un compuesto que induce la inhibición neural mediada por los
10 receptores GABA_A, tratamiento para lograr un efecto terapéutico similar.

La eficacia del levetiracetam para el tratamiento de la migraña, trastornos bipolares y dolores crónicos o neuropáticos se ilustra por los resultados de los siguientes ensayos farmacológicos (ejemplos 1 a 3). El efecto potenciador del levetiracetam para compuestos que inducen la inhibición neural mediada por los
15 receptores GABA_A y, específicamente, para fármacos antiepilépticos, se ilustra por los resultados de los ejemplos 4 a 7.

Estos ejemplos ilustran la invención sin limitar su órbita en ninguna forma.

20 EJEMPLO 1: Datos farmacológicos para el tratamiento de trastornos bipolares .

Ensayo de laberinto en Y

Un aumento en la actividad motora es un síntoma frecuente de trastornos maníacos y, como consecuencia, se utiliza a menudo como modelo de manía en
25 animales de laboratorio. Una amplia variedad de compuestos o combinaciones de compuestos puede causar hiperactividad; no obstante, no todas las formas de hiperactividad pueden reversarse mediante el litio. Adicionalmente, no todos los ensayos de actividad son apropiados para observar hiperactividad reproducible.

La hiperactividad inducida en roedores estudiados en un laberinto
30 simétrico en "Y" mediante una mezcla de dexamfetamina y clordiazepóxido (DEX-CDP) ha sido estudiada por un número de investigadores para analizar el efecto del litio (Cox C. y colegas, *El litio atenúa la "actividad maníaca en ratas"* Nature (1971), vol. 232 páginas 336-338 – Vale A. L. y Ratcliffe F.,

26

“Efecto de la administración de litio sobre los niveles de 5-hidroxiindol en el cerebro de ratas en un modelo animal posible de manía” *Psychopharmacol.* (1987), vol.91 páginas 352-355) o, más recientemente, el efecto del “Valproato” antiepiléptico (Cao B. J. y Peng N. A., “El valproato de magnesio atenúa la hiperactividad inducida por la mezcla de dexamfetamina-clordiazepóxido en roedores” *Eur. J. Pharmacol.* (1993), vol. 237, páginas 177-181). Esos dos compuestos se han usado clínicamente para tratar trastornos bipolares, es decir, manía aguda y su control (véase Gelenberg A. J. y Hopkins H. S “Informe sobre la eficacia de tratamientos para trastorno bipolar” *Psychopharmacol. Bull.* (1993), vol. 29, páginas 447-456) y han reducido significativamente la hiperactividad inducida por DEX-CDP en roedores estudiados en un laberinto en “Y”. De este modo, el modelo es reconocido como un modelo animal posible para el estudio de la manía.

Así, la eficacia de la (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida para el tratamiento de la manía se ha estudiado utilizando el modelo ya descrito, usando ratas en las cuales la hiperactividad se ha inducido empleando la mezcla DEX-CDP. También se ensayaron el litio y el valproato y se usaron como compuestos de referencia.

Los animales usados fueron ratas macho Sprague-Dawley (origen: DE A, IFFA CREDO, Bélgica) que pesaban entre 210 y 290 gramos. Se los puso en jaulas de acero inoxidable en grupos de 8. El día anterior al experimento, se pusieron en jaulas de macrolon (4 animales por jaula: 38 x 27 x 15 centímetros (cm)) con el piso cubierto con aserrín. Las jaulas se colocaron en una cámara para alojar a los animales equipada con aire acondicionado, iluminada desde las 0600 horas a 1800 horas. Disponían de alimento y agua “ad libitum”.

El aparato usado fue un laberinto en Y (cada brazo tenía 40 cm de largo y 15 cm ancho con paredes de 35 cm) construido en plexiglass gris, localizado en un cuarto tenuemente iluminado (menos de 5 lux a nivel del suelo) y utilizado para medir la actividad de las ratas. La actividad se estimó registrando el número de entradas en los brazos del laberinto durante un período de cinco minutos. Una cámara de vídeo se encontraba instalada a una altura de un metro encima del aparato y conectada a una pantalla ubicada en un cuarto adyacente en el cual un experimentador contaba el número de entradas en los brazos.

N

La inyección de diferentes compuestos a las ratas se llevó a cabo bajo las siguientes condiciones. 12.5 mg/kg de clordiazepóxido y 1.18 mg/kg de sulfato de D-amfetamina se disolvieron en una solución salina (0.9%) y se administraron simultáneamente mediante inyección subcutánea 35 minutos antes del ensayo en un volumen de 1 ml/kg. 17 y 54 mg/kg de levetiracetam se disolvieron en una solución acuosa salina (0.9%) y se inyectaron por vía intraperitoneal 30 minutos antes del ensayo (Tabla 4). 50, 100 y 200 mg/kg de valproato de sodio se disolvieron en una solución salina acuosa (0.9%) y se inyectaron por vía intraperitoneal 15 minutos antes del ensayo (Tabla 2). 2 y 4 miliequivalentes (meq) de Li⁺/kg de cloruro de litio se disolvieron en una solución salina (0.9%) y se inyectaron por vía intraperitoneal 215 minutos antes del ensayo (Tabla 1) en un volumen de 5 ml/kg.

Los efectos de los diferentes fármacos se estudiaron separadamente. En cada experimento, los animales se pusieron en diferentes grupos ($n = 11$ ó 13/grupo) en una forma aleatoria. Durante el ensayo, cada rata se puso en el centro del aparato y se registró como índice de actividad el número de visitas a los brazos.

Para que los resultados se analizaran en la forma estadísticamente apropiada, se expresaron como la mediana con el primero y tercer cuartil. Se realizaron comparaciones generales de las estadísticas empleando una prueba Kruskal-Wallis para los controles y el efecto del compuesto *per se*. Esta prueba se utilizó también para comparar el efecto de la mezcla (DEX-CDP) y el efecto de los compuestos contra la hiperactividad inducida por la mezcla (DEX-CDP).

En el evento de una diferencia significativa, se estimaron múltiples comparaciones post hoc bajo la prueba Kruskal-Wallis empleando el método propuesto por Siegel y Castellan (*Estadística no paramétrica*. McGraw Hill, segunda edición (1989)). Las comparaciones entre el grupo de control y los grupos para la mezcla DEX-CPD se llevaron a cabo utilizando la prueba Mann-Whitney (*Estadística no paramétrica*. McGraw Hill, segunda edición (1989)).

Los resultados de estos estudios farmacológicos se resumen y presentan en las Tablas 1 a 4.

La administración de la mezcla DEX-CDP indujo una hiperactividad comparable y significativa en cada experimento.

2

El cloruro de litio (Tabla I) contrarrestó significativamente la hiperactividad inducida por la DEX-CDP en una forma dependiente de la dosis. Incluso redujo la actividad por debajo de la de una rata de control no hiperactiva. El cloruro de litio *per se* indujo una leve reducción no significativa en la actividad de un control no-hiperactivo.

Tabla I

Tratamiento	No. de brazos visitados	P vs mezcla	P vs control
Control	26.5 (25.5-28)	0.0005**	—
10 Mezcla	45 (39-48.5)	—	0.0005**
Mezcla +cloruro de litio			
2 mEq/kg	31.5 (27-36)	NS	—
15 Mezcla+cloruro de litio			
4 mEq/kg	14 (10.5-17.5)	<0.001*	< 0.0001**
Cloruro de litio			
2 mEq/kg	25 (21-26.5)	—	NS
20 Cloruro de litio			
4 mEq/kg	20 (16-23)	—	NS

Efecto del cloruro de litio sobre la hiperactividad inducida por una mezcla de clordiazepóxido y D-amfetamina en un ensayo de laberinto en Y. Los resultados se expresan en términos de la mediana con Q1 y Q3 en paréntesis.

* Prueba de comparación múltiple bajo Kruskal Wallis;
** Prueba Mann-Whitney; NS = efecto no significativo.
P = probabilidad de la diferencia significativa
P vs mezcla = probabilidad de la diferencia significativa entre el grupo estudiado y la mezcla.

El valproato de sodio (Tabla II) contrarrestó significativamente la hiperactividad con una dosis de 200 mg/kg. Al igual del caso con el litio, el valproato de sodio tendió a producir hipoactividad en las ratas tratadas.

El cloruro de litio (Tabla I) contrarrestó significativamente la hiperactividad inducida por la DEX-CDP en una forma dependiente de la dosis. Incluso redujo la actividad por debajo de la de una rata de control no hiperactiva. El cloruro de litio *per se* indujo una leve reducción no significativa en la actividad de un control no-hiperactivo.

Tabla I

Tratamiento	No. de brazos visitados	P vs mezcla	P vs control
Control	26.5 (25.5-28)	0.0005**	—
10 Mezcla	45 (39-48.5)	—	0.0005**
Mezcla + cloruro de litio			
2 mEq/kg	31.5 (27-36)	NS	—
15 Mezcla + cloruro de litio			
4 mEq/kg	14 (10.5-17.5)	<0.001*	< 0.0001**
Cloruro de litio			
2 mEq/kg	25 (21-26.5)	—	NS
20 Cloruro de litio			
4 mEq/kg	20 (16-23)	—	NS

Efecto del cloruro de litio sobre la hiperactividad inducida por una mezcla de clordiazepóxido y D-amfetamina en un ensayo de laberinto en Y. Los resultados se expresan en términos de la mediana con Q1 y Q3 en paréntesis.

* Prueba de comparación múltiple bajo Kruskal Wallis;

** Prueba Mann-Whitney; NS = efecto no significativo.

P = probabilidad de la diferencia significativa

P vs mezcla = probabilidad de la diferencia significativa entre el grupo estudiado y la mezcla.

30

El valproato de sodio (Tabla II) contrarrestó significativamente la hiperactividad con una dosis de 200 mg/kg. Al igual del caso con el litio, el valproato de sodio tendió a producir hipoactividad en las ratas tratadas.

Finalmente, se observó que el valproato de sodio *per se* indujo una fuerte hiperactividad dependiente de la dosis en un control no hiperactivo.

Tabla II

	Tratamiento	No. de brazos visitados	P vs mezcla	P vs control
	Control	25 (24-28)	<0.0001**	—
	Mezcla	43 (34-44)	—	<0.0001**
10	Mezcla			+
	Valproato de sodio 50 mg/kg	38 (36-41)	NS	—
	Mezcla			+
	Valproato de sodio 100 mg/kg	39 (32-41)	NS	—
	Mezcla			+
15	Valproato de sodio 200 mg/kg	20 (14-26)	<0.001*	0.06**
	Valproato de sodio 50 mg/kg	28 (24-31)	—	NS
	Valproato de sodio 100 mg/kg	34 (32-36)	—	<0.05*
	Valproato de sodio 200 mg/kg	40 (28-43)	—	<0.01*

20 Efecto del valproato de sodio sobre la hiperactividad inducida por una mezcla de clordiazepóxido y D-amfetamina en un ensayo de laberinto en Y. Los resultados se expresan en términos de la mediana con Q1 y Q3 entre paréntesis. * Prueba de comparación múltiple bajo Kruskal Wallis; ** Prueba Mann-Whitney; NS = efecto no significativo.

25 P = probabilidad de la diferencia significativa

P vs mezcla = probabilidad de la diferencia significativa entre el grupo estudiado y la mezcla.

30 El levetiracetam (Tabla III) contrarrestó significativamente la hiperactividad inducida por el DEX-CDP con una dosis de 54 mg/kg. El levetiracetam *per se* indujo solamente una hiperactividad leve con una dosis de 17 mg/kg.

35 Finalmente, un análisis de los datos experimentales mostró una normalización sorprendente al nivel de la actividad de las ratas de control no hiperactivo cuando ratas hiperactivas (DEX-CDP) se tratan con la dosis máxima de levetiracetam.

Tabla III

	Tratamiento	No. De brazos visitados	P vs mezcla	P vs control
5	Control	25 (22-29)	<0.0001**	—
	Mezcla	40 (36-48)	—	<0.0001**
	Mezcla Levetiracetam 17 mg/kg	36 (32-38)	NS	—
10	Mezcla Levetiracetam 54 mg/kg	26 (12-33)	<0.001*	NS
	Levetiracetam 17 mg/kg	31 (29-33)	—	<0.05*
	Levetiracetam 54 mg/kg	28 (26-28)	—	NS

15 Efecto del levetiracetam sobre la hiperactividad inducida por una mezcla de clordiazepóxido y D-ameetamina en un ensayo de laberinto en Y. Los resultados se expresan en términos de la mediana con Q1 y Q3 entre paréntesis.

* Prueba de comparación múltiple bajo Kruskal Wallis;

** Prueba Mann-Whitney; NS = efecto no significativo.

20 P = probabilidad de la diferencia significativa.

P vs mezcla = probabilidad de la diferencia significativa entre el grupo analizado y la mezcla.

Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que el levetiracetam tiene un potencial inesperado para el tratamiento de trastornos bipolares .

EJEMPLO 2: Datos farmacológicos para el tratamiento de trastornos de dolor crónico o neuropático.

Con el fin de estudiar la actividad del levetiracetam en lo que respecta a los dolores crónicos o neuropáticos, el Solicitante llevó a cabo una serie de experimentos basados en la prueba de Randall "Un método para la medición de la actividad analgésica en tejido inflamado; Arch. Int. pharmacodyn., 1957, CXI, No4. páginas 409-419". En virtud de este protocolo, fue posible determinar la capacidad del levetiracetam para corregir la hiperalgesia secundaria a la inducción de un problema neuropático de origen metabólico en un roedor.

Este estudio se realizó con ratas en las cuales se había inducido diabetes en forma artificial mediante la inyección de estreptozocina. La neuropatía diabética así inducida permitió la corrección de la hiperalgesia causada por el uso del levetiracetam a medirse.

Los animales usados para estos experimentos fueron ratas macho Sprague-Dawley (Charles River, Francia), que pesaban 250-280 gramos (g), que habían sido sometidos a inducción de diabetes una semana después del recibo. Ratas macho Sprague-Dawley (200-220 g) recibieron una inyección intraperitoneal de estreptozocina (75 mg/kg, i.p.) (Zanosar®, Upjohn, Francia) disuelta en agua destilada. La hiperglicemia se confirmó una semana después de la inducción determinando la cantidad de glucosa en la sangre (punción caudal) utilizando una lectura de banda reactiva Dextrostix (Ames) que empleaba un colorímetro (Ames Division, Miles Laboratoires, Francia). Animales con más de 14 milimoles (mM) se consideraron diabéticos. Los umbrales de dolor se determinaron 3 semanas después de la inducción de la diabetes. Solamente se seleccionaron animales con una reducción del 15% en los umbrales.

Este modelo se utilizó de acuerdo con la descripción en COURTEIX y colegas, "Ratas con diabetes inducida con estreptozocina. Evidencia de comportamiento para un modelo de dolor crónico" Pain (1993), vol. 53, páginas 81-88. El estudio se llevó a cabo utilizando los siguientes compuestos:

- LEVETIRACETAM: (Laboratorios UCB), disuelto en agua destilada.
- CARBAMAZEPINA: (Sigma), disuelto en hidroxipropilmetilcelulosa.

Como ya se mencionó anteriormente, el ensayo explicado a continuación se llevó a cabo para estimular una reacción en el animal con un estímulo nociceptivo mecánico a una pata trasera. Se aplicó una presión creciente empleando un medidor de analgesia (Ugo Basile, tipo 7200) expresada en 5 gramos, hasta que se emitió un chillido que se consideró el umbral del dolor.

El protocolo experimental y los parámetros medidos se definen como sigue.

Una vez determinados los umbrales base, los animales recibieron los tratamientos del estudio (vehículo, levetiracetam, 17, 54, 95.2 y 120 mg/kg, 10 carbamazepina, 10 y 30 mg/kg) administrados por vía intraperitoneal (i.p.) utilizando el método de bloque igual para evitar cualquier influencia cronobiológica. De este modo se determinaron los efectos de diferentes tratamientos durante el mismo período de tiempo. Los umbrales de reacción se midieron a 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 180 minutos (min) después de la 15 administración. Todos los experimentos se realizaron en estudio ciego con 8 animales diferentes por tratamiento.

Tabla A : Tratamientos efectuados

Grupo	Ensayo	No. de ratas tratadas	(mg/kg)	Compuesto	Dosis Ruta	Administración Volumen
20						
1	Ryall	56	Levetiracetam	17; 54; 95.2; 120	i.p.	2ml/kg
25	y					
30	Selitto	56	Carbamazepina Vehículo	10; 30		

No = número

i.p. = intraperitoneal

35 Los resultados se expresan como medias $\pm$ error estándar de la media (S.E.M.).

La dosis que podía superar el 50% de la hiperalgesia inducida por diabetes se calculó como la "dosis anti-hiperalgésica efectiva 50".

La comparación estadística se efectuó por medio de un análisis de varianza de dos vías seguido por la prueba de comparación múltiple PLSD de Fischer para analizar el efecto temporal.

Por animal normal, el Solicitante da a entender un animal en el cual no se había inducido diabetes.

Un estudio de los datos obtenidos por el Solicitante ha revelado los siguientes hechos.

10 La inducción de diabetes estuvo acompañada por hiperalgesia mecánica, confirmada en la totalidad de los animales utilizados, por una reducción significativa en los umbrales de vocalización desde 309.4 ± 15.2 g a 152.8 ± 8.0 g. La inyección del vehículo no modificó significativamente los umbrales de vocalización (Tabla B).

TABLA B
EFFECTO DEL LEVETIRACETAM Y LA CARBAMAZEPINA SOBRE LA HIPERALGESIA EN RATAS DIABÉTICAS

COMPUESTOS	ANTES DE LA	DESPUÉS DE LA DIABETES							
	DIABETES	0 +	15	30	45	60	90	120	180
Vehículo	306 6 (10 93)	174.4 (4.19)	180 0 (2.83)	183 8 (4 70)	181 9 (5 97)	166 9 (3 40)	166 9 (5 97)	166 9 (5 26)	166 9 (4.43)
Levetiracetam 17 mg/kg	282 2 (5 48)	181 9 (3 09)	211 9 (7 19) *	206 3 (10 12) *	193.1 (7.19)	185 6 (4 86)	178 1 (3 40)	180.0 (2 83)	176 3 (2 45)
Levetiracetam 54 mg/kg	296 3 (10 12)	180 0 (5 30)	238 1 (22 04) *	243 8 (15 97) *	230 6 (14 44) *	189 4 (13 87)	176.3 (8 39)	176 3 (6 80)	176 3 (6 80)
Levetiracetam 95.2 mg/kg	306 6 (11 73)	169 7 (6.00)	264.4 (13 58) *	283 1 (24 62) *	234 4 (11.32) *	180 0 (12.36)	180 0 (8 02)	159 4 (3 95)	163 1 (4.43)
Levetiracetam 120 mg/kg	309.4 (15.25)	161 3 (7.23)	331.9 (31.75) *	315 0 (30.00) *	262.5 (27 04) *	213 8 (13.52) *	176.3 (7.36)	174.4 (6.30)	168 8 (4.70)
Carbamazepina 10 mg/kg	300 9 (12 31)	170 6 (5 26)	217 5 (18.59) *	333 8 (14 66) *	273 8 (12 60) *	206 3 (10 51) *	187 5 (8 02)	174 4 (3 95)	174.4 (3 95)
Carbamazepina 30 mg/kg	280 3 (9 92)	152 8 (8 01)	450 0 (44 10) *	425 6 (39 98) *	311.3 (36.05) *	230 6 (24.86) *	196.9 (14 01) *	174 4 (7 99)	170.6 (6.30)

Efecto del Levetiracetam y la Carbamazepina sobre el umbral de vocalización (g) en ratas diabéticas
Resultados se expresan en términos de media con SEM entre corchetes
* = diferencia significativa de los controles (vehículo)
+ = tiempo despues de la inyección del Levetiracetam y la Carbamazepina (minutos)

En este ensayo (Tabla B), una dosis de 120 mg/kg de levetiracetam ocasionó una completa corrección de la hiperalgesia manifestada por un aumento estadísticamente significativo en los umbrales de vocalización, a un máximo de 15 min después de la inyección, y persistiendo hasta 60 min después de la inyección. El aumento observado en los umbrales con las otras 3 dosis fue también significativo a partir de 15 minutos después de la inyección hasta 45 min para dosis de 95.2 y 54 mg/kg y 30 min para las dosis de 17 mg/kg. La dosis anti-hiperalgésica efectiva 50 fue de 35.1 ± 1.8 mg/kg.

La carbamazepina utilizada como el control positivo ocasionó una reversión completa de la hiperalgesia diabética para las 2 dosis usadas (Tabla B). Se volvió hiperalgésica 15 minutos a partir de la inyección de la dosis de 30 mg/kg, un efecto que persistió hasta el minuto noventa.

La dosis de 10 mg/kg sólo ocasionó una reversión en la hiperalgesia en el minuto treinta después de la inyección, manteniéndose el efecto durante sesenta minutos.

Estos datos confirman además que la dosis activa de 30 mg/kg de carbamazepina alteró el umbral de los animales a un nivel muy por encima de los niveles de los animales normales (es decir, respuesta antes de la inducción de la diabetes), lo cual podría ser perjudicial para una sensación adaptadora del dolor.

Debe notarse que con una dosis de 30 mg/kg, la carbamazepina indujo, con un efecto retardado (30 min después de la inyección), una reducción en la actividad motora espontánea (que no cuantificamos). No obstante, esto podría implicar que con esta dosificación, la carbamazepina tiene efectos colaterales como sedación, aquinesia o ataxia.

Tomados en conjunto, estos resultados sugieren que el levetiracetam tiene un potencial inesperado como fármaco para el tratamiento y o el tratamiento profiláctico de dolores crónicos o neuropáticos.

5 EJEMPLO 3: Datos Farmacológicos para el tratamiento de la migraña.

Para mostrar la eficacia y seguridad de las tabletas orales del levetiracetam para el tratamiento de la migraña, se lanzó un estudio clínico como el descrito a continuación.

El objetivo primario de esto es un estudio exploratorio terapéutico para
10 evaluar la eficacia y seguridad de 750 mg b.i.d. de levetiracetam para la
prevención de la cefalalgia con migraña, con o sin aura, como se define por la
IHS (Headache Classification Committee of the International Headache
Society (IHS) "*Criterios de clasificación y diagnóstico para trastornos de
dolor de cabeza, neuralgias craneanas y dolor facial*"; Cephalalgia (1988),
15 Nº 8 (Suppl. 7), páginas 19 – 28.

Este estudio de 18 semanas emplea un diseño de grupo paralelo,
controlado con placebo, aleatorio, multicentro. El estudio consta de un
Período de Línea Base con placebo simple ciego de 4 semanas, un Período de
Evaluación doble ciego de 12 semanas y un Período de Pos-Tratamiento en
20 donde ocurre una visita de estudio final dos semanas después de la última
dosis del fármaco de estudio. Las visitas de estudio se realizan cada 4
semanas con un intervalo de +/- una semana. Este estudio toma
aleatoriamente sujetos que experimentan de 3 – 8 cefalalgias con migraña
cada 4 semanas durante el Período de Línea Base, con o sin aura, como se
25 define por la IHS. Cada sujeto tomado aleatoriamente tiene que haber
experimentado síntomas de cefalalgia con migraña durante más de 1 año
antes de la selección al azar y tiene que tener una historia clínica

documentada de 3 meses como mínimo de cefalalgias con migraña en la ficha del sujeto. Este estudio recluta 80 sujetos en aproximadamente 8 centros.

El levetiracetam se estudia durante un largo período (aproximadamente 4 meses), para evaluar el efecto profiláctico o (preventivo) y/o los efectos abortivos (supresivos) de la medicación. Los pacientes reclutados en este estudio sufren de migraña crónica que satisfacen los criterios de diagnóstico como los propuestos por la IHS. El principal parámetro de eficacia para evaluar el efecto profiláctico del tratamiento se determinó midiendo la caída en la frecuencia de los eventos de migraña, comparando el Período de Evaluación de 3 meses (tratamiento con levetiracetam o placebo) con la línea base de 4 semanas (pacientes que experimentan entre 3 y 8 ataques/mes). Puntos adicionales de eficacia incluyen la tasa de pacientes que respondieron (número de pacientes en cada grupo con una reducción del 50% ó más en los ataques de migraña), número de días libres de migraña y el impacto de los ataques de migraña sobre el funcionamiento diario del paciente y calidad de vida (escala MIDAS y Cuestionario Específico de Calidad de Vida con Migraña).

EJEMPLO 4: Interacción entre el levetiracetam y el valproato en la prevención de convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente en y evaluación de los efectos adversos con la prueba en varilla giratoria.

La finalidad de este estudio era evaluar el efecto del levetiracetam sobre el poder anticonvulsivo del valproato en ratones sensibles al sonido, un modelo animal genético con ataques reflejos. En este modelo de epilepsia generalizada, los ataques pueden evocarse sin estimulación eléctrica o química y tipos de ataque, por lo menos en parte, son similares en su fenomenología clínica a

CP

ataques que ocurren en el hombre (Löscher W. & Schmidt D., *Epilepsy Res.* (1988), 2, 145-181; Buchhalter J.R., *Epilepsia* (1993), 34, S31-S41).

Ratones machos genéticamente sensibles al sonido (15 - 29 g; N=10), derivados de una cepa DBA seleccionada originalmente por el Dr Lehmann del Laboratorio de Fisiología Acústica (París) y criados en la unidad de cría de UCB Pharma Sector desde 1978, se sometieron de un lado a la inducción de ataques audiogénicos y, de otro, a una prueba de varilla giratoria. El diseño experimental constaba de un grupo que recibía vehículos, otro grupo que recibía levetiracetam solo con una dosis de 5.5 mg/kg y los demás grupos que recibían dosis diferentes de valproato solo o en combinación con el levetiracetam. También se ensayó el levetiracetam solo. Levetiracetam y valproato, en una dosis-volumen de 10 ml/kg de peso corporal, se administraron por vía intraperitoneal 60 y 30 minutos, respectivamente, antes de la inducción de ataque audiogénico o la medición del comportamiento en varilla giratoria. El levetiracetam y el valproato de sodio se disolvieron ambos en solución salina al 0.9 %, para producir soluciones de pH 6.4 y 6.2, respectivamente.

Para los ensayos de ataque audiogénico, los ratones se pusieron en las jaulas, un ratón por jaula, en la cámara de sonido atenuado. Luego de un período de habituación de 30 segundos, el estímulo acústico (90 dB, 10 - 20 kHz) se emitió durante 30 segundos por los altoparlantes. Durante este intervalo se observaron los ratones y se registró la presencia de 3 fases de actividad de ataque, a saber: carrera loca, convulsiones clónicas y tónicas. La proporción de ratones protegidos contra convulsiones clónicas se calculó y empleó como el punto final para la actividad anticonvulsiva.

Para las pruebas de varilla giratoria, los ratones se pusieron sobre la varilla giratoria y los animales que fueron incapaces de sostenerse sobre la

varilla por lo menos 60 segundos se consideraron con un comportamiento deteriorado.

Los métodos utilizados para cálculo y análisis estadístico se describen a continuación:

- 5 - Una respuesta al tratamiento con fármaco se expresó como la proporción de animales protegidos contra convulsiones inducidas, o que mostraban un deterioro del comportamiento en la varilla giratoria, con cada dosis individual. Cuando se ensayaron dosis similares del mismo compuesto en experimentos independientes, sus resultados [se analizaron] [prueba Chi-
- 10 cuadrada para la homogeneidad de las proporciones] y se combinaron en caso de no significación ($P > 0.05$).
- Las curvas dosis-respuesta de compuestos individuales fueron ajustadas en forma de una regresión lineal ponderada LOGIT - LOG DOSE. Se empleó una prueba Chi-cuadrada de bondad de ajuste para evaluar la idoneidad del
- 15 proceso de ajuste.
- Quando la dosis del levetiracetam asociada con el valproato se consideraba como inactiva por sí misma, se ajustaba una regresión ordinaria LOGIT-LOG DOSE, como ya se indicó. Si la dosis del levetiracetam había demostrado ser activa por sí misma, las proporciones observadas para las mezclas se
- 20 corrigieron restando el efecto debido al levetiracetam siguiendo principalmente el método de Abbott (Roberts M. & Boyce C.B.C., Métodos en Microbiología (1972), Eds. Norris J.R. & Ribbons D.W. Academic Press. Vol 7A, 153-189) y el método de Bartholomew (Fleiss J.L., Métodos estadísticos para índices y proporciones. 2ª edición (1981). Eds. Wiley J. &
- 25 Sons).
- Se emplearon dos modelos teóricos de interacción para evaluar los efectos combinados del valproato y del levetiracetam: el modelo aditivo y el modelo

independiente. Los efectos se definirán como aditivos cuando el reemplazo de parte de la dosis de un fármaco por otro, en una cantidad proporcionada a la potencia relativa de los fármacos, mantiene el mismo efecto (Plummer J.L. & Short T.G., J. Pharmacol. Methods (1990), 23, 297-309). El modelo independiente está basado en diferentes modos de acción para los dos fármacos (Chou T.C. & Talalay P., Adv. Enz. Regul. (1984), 22, 27-55). En estos modelos surge una dificultad cuando las pendientes (los coeficientes tipo HILL) de las curvas dosis-respuesta son diferentes. Sin embargo, aplicando el principio mediana-efecto, que constituye la base teórica de los modelos, puede mostrarse que en la condición restringida, en donde $p = 0.5$ (protección del 50 %), el valor de las pendientes puede ignorarse. La formulación derivada de los modelos teóricos es:

$$\frac{Vm_{50}}{V_{50}} + \frac{Lm_{50}}{L_{50}} = 1 \text{ para el modelo aditivo,} \quad \frac{Vm_{50}}{V_{50}} + \frac{Lm_{50}}{L_{50}} + \frac{Vm_{50} \times Lm_{50}}{V_{50} \times L_{50}} = 1$$

para el modelo independiente,

en donde Vm_{50} y Lm_{50} son las dosis de valproato y levetiracetam, respectivamente, en una mezcla que debe tener como resultado una protección del 50 %; V_{50} y L_{50} son los valores ED_{50} del valproato y el levetiracetam, respectivamente, cuando se ensayan solos. A partir de estas formulaciones, la dosis de valproato, considerada como el valor esperado; que debe asociarse a una dosis constante de levetiracetam con el fin de brindar 50 % de protección, puede calcularse como:

$$Vm_{50} = V_{50} \times \left(1 - \frac{Lm_{50}}{L_{50}}\right) \text{ para el modelo aditivo} \quad Vm_{50} = V_{50} \times \left(\frac{L_{50} - Lm_{50}}{L_{50} + Lm_{50}}\right)$$

para el modelo independiente

Estas dosis calculadas (Vm_{50} esperado) pueden compararse entonces con las dosis observadas de valproato las cuales, en combinación con una dosis constante de levetiracetam, inducen un efecto correspondiente al 50 %

de protección (VM_{50} observado). En caso de un efecto supra-aditivo, la relación VM_{50} esperado/ VM_{50} observado es mayor que 1 y puede considerarse como una medida de la reducción de la dosis de valproato, en presencia del levetiracetam, necesaria para brindar 50 % de protección.

- 5 - También se empleó un enfoque alternativo, el "método de curvas no paralelas dosis-respuesta" (Plummer J.L. & Short T.G., J. Pharmacol. Methods (1990), 23, 297-309), que no restringe la comparación de respuestas observadas y pronosticadas a la condición particular definida por $p = 0.5$ y toma en cuenta las diferentes pendientes de las curvas individuales dosis-respuesta de los dos
- 10 compuestos a combinarse. Por consiguiente, las respuestas esperadas se calcularon para cada mezcla ensayada de valproato y levetiracetam y se compararon con las respuestas observadas, una comparación a partir de la cual puede proponerse para diferentes niveles de efectos y dosis un diagnóstico del tipo de interacción (aditividad - supra-aditividad -
- 15 antagonismo). Cuando el número de combinaciones de dosis ensayadas era lo suficientemente elevado, se empleó una prueba estadística aproximada para evaluar la significación de los resultados basándose en la proporción de mezclas que mostraban divergencias direccionales consistentes entre las respuestas observadas y las esperadas (Prueba Binomial de dos Colas
- 20 considerando diferencias aleatorias positivas y negativas entre los resultados observados y los esperados como hipótesis cero).

Los resultados de las pruebas del ataque audiogénico son los siguientes:

- Los parámetros estimados de la regresión lineal LOGIT - LOG DOSE se presentan en la Tabla xx1.

Tablaxx1

	Valproato	Levetiracetam
ED ₅₀ (mg/kg)	122	10
Pendiente	4.29	2.29

- 5
- 10
- 15
- 20
- De la relación dosis-respuesta ajustada a los resultados del levetiracetam solo, se infirió que la dosis de 5.5 mg/kg de levetiracetam tiene una actividad significativa por sí misma: 20 % de los animales son protegidos por esta dosis. Esta proporción se tomó en cuenta para corregir las proporciones observadas de animales protegidos con mezclas, como ya se explicó. La dosis de valproato, en combinación con 5.5 mg/kg de levetiracetam, capaz de brindar protección contra convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente en el 50 % de los animales, se estimó a partir de la curva ajustada resultante:
 $VM_{50} \text{ observado} = 3.9 \text{ mg/kg}$
 - Los resultados obtenidos de los modelos teóricos aditivos e independientes de interacción se presentan en la Tabla xx2 y pueden interpretarse como interacción supra-aditiva. En presencia del levetiracetam se obtuvo una reducción de catorce a nueve de la dosis de valproato necesaria para proteger al 50 % de los animales contra convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente. Este resultado puede interpretarse como una interacción supra-aditiva.

45

Tabla xx2

	Vm50 esperado	Vm50 observado	$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$
5 Modelo Aditivo	54.9	3.9	14.1
Modelo Independiente	35.4	3.9	9.1

El deterioro del comportamiento dentro de la prueba de varilla giratoria es el siguiente:

- 10 - Los parámetros estimados de la regresión lineal LOGIT-LOG DOSE se presentan en la Tabla xx3.

Tabla xx3

	Valproato	Levetiracetam
15 ED50 (mg/kg)	178.5	360.7
Pendiente	2.21	0.77

- De la relación dosis-respuesta ajustada a los resultados del levetiracetam solo, se infirió que la dosis de 5.5 mg/kg de levetiracetam tienen una actividad leve por sí misma: 4 % de los animales mostraron un deterioro del comportamiento en varilla giratoria. Esta proporción se tomó en cuenta para el ajuste de una curva relativa a la respuesta a la dosis de valproato asociada con el levetiracetam en la forma de una LOGIT-LOG DOSE. De esta curva ajustada se estimó la dosis de valproato. En combinación con 5.5 mg/kg de levetiracetam, capaz de producir un deterioro del comportamiento en varilla giratoria en 50% de los animales:

$Vm_{50} \text{ observado} = 127.5 \text{ mg/kg}$

- Los valores Vm_{50} esperados se calcularon de acuerdo con los modelos teóricos aditivos e independientes y se compararon con la dosis observada correspondiente de valproato (Tabla xx4). Se obtuvo una leve reducción de

Handwritten signature or mark.

la dosis de valproato necesaria para producir un deterioro del comportamiento en varilla giratoria en el 50 % de los animales en presencia del levetiracetam, un resultado que puede sugerir una interacción supra-aditiva modesta.

5

Tabla xx4

	Vm50 esperado	Vm50 observado	$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$
Modelo Aditivo	175.8	127.5	1.38
Modelo Independiente	173.1	127.5	1.36

10

Las conclusiones son las siguientes:

- Este estudio revela una interacción supra-aditiva inesperada en la protección brindada por la dosificación combinada con valproato y levetiracetam contra las convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente en ratones sensibles al sonido. No puede excluirse una interacción supra-aditiva menor en el comportamiento del deterioro dentro de la prueba de varilla giratoria, pero esta interacción parece claramente más discreta de lo mostrado por la relación Vm_{50} esperado/ Vm_{50} observado en la siguiente Tabla (Table xx5).

20

Tabla xx5

		Pruebas Ataque Audiogénico	Ensayo Rotarod
$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$	modelo aditivo	14.1	1.4
$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$	modelo independiente	9.1	1.4

25

- La relación terapéutica de valproato en los ratones sensibles al sonido es baja debido a una separación mínima en la dosis que protege contra convulsiones clónicas inducidas por sonido ($ED_{50} = 122 \text{ mg/kg}$) y que deteriora el comportamiento de varilla giratoria ($TD_{50} = 178 \text{ mg/kg}$). Sin embargo, la interacción supra-aditiva en el efecto protector contra convulsiones clónicas y la menor interacción observada en el ensayo de varilla giratoria posibilitan una protección consistente contra los ataques después de la dosificación combinada con valproato y levetiracetam con la ventaja de que la dosis de valproato y, con ello, el deterioro obtenido en el ensayo de varilla giratoria, pueden reducirse notoriamente (Tabla xx6).

Tabla xx6

15	Tratamiento que induce protección en 50 % de los ratones al sonido contra prueba de convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente.	Deterioro en el comportamiento en la varilla giratoria obtenido después del tratamiento...
	Valproato (122 mg/kg) + salina	30 %
20	Valproato (3.9 mg/kg) + levetiracetam < (5.5 mg/kg)	0.1 %

Experimentos similares se llevaron a cabo con el fin de evaluar la interacción entre el levetiracetam y otros agentes GABAérgicos, a saber clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital.

El levetiracetam potenció la actividad anticonvulsiva aportada por el clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital en ratones sensibles al ruido. La dosis necesaria para proteger al 50% de los animales contra convulsiones clónicas inducidas audiogénicamente se redujo significativamente cuando se combinaron 5.5 mg/kg de levetiracetam con clonazepam (reducidas en un factor de 4.5 a 7.0), clordiazepóxido (reducidas por un factor de 3.7 a 5.8) y

fenobarbital (reducidas por un factor de 3.5 a 5.5). Esta interacción supra-aditiva no estaba asociada con un aumento similar en el potencial de efectos adversos. Al igual que con el valproato, el deterioro del comportamiento de varilla giratoria inducido por clonazepam, clordiazepóxido y fenobarbital no se vio afectado por el tratamiento combinado con una dosis de 5.5 mg/kg de levetiracetam.

EJEMPLO 5: Interacción entre el levetiracetam y el valproato en ataque motor secundario generalizado en ratas con amígdalas inflamadas y evaluación de los efectos adversos con la prueba de la varilla giratoria.

La finalidad de este estudio fue evaluar la interacción farmacodinámica entre valproato/levetiracetam en prevenir ataques motores generalizados en forma secundaria en ratas con amígdalas inflamadas, un modelo que repetidamente se ha propuesto para reflejar ataques parciales complejos con generalización en forma secundaria en el hombre (Löscher W. & al., Exp. Neurol. (1986), 93, 211-226; McNamara J.O., Ann. of Neurol. (1984), 16 (supl.), S72-S76).

En este modelo, la inflamación con foco eléctrico de las amígdalas en ratas induce el desarrollo de la actividad de ataque eléctrico (descargas secundarias) en amígdalas y ataques de comportamiento, evolucionando generalmente a través del clonus facial, inclinación de cabeza, clonus de la extremidad anterior, contracción posterior "*rearing*" y ataques completamente inflamados con contracción posterior y caída acompañada por ataques clónicos generalizados (Racine R.J., Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. (1972), 32, 281-294).

La inflamación se indujo en ratas macho Sprague Dawley (200-250g) siguiendo el método descrito por Löscher (Löscher W. & al., Exp. Neurol. (1986), 93, 211-226).

El levetiracetam y el valproato, en una dosis-volumen de 5 ml/kg de peso corporal, se administraron por vía intraperitoneal 60 y 30 minutos, respectivamente, antes de la inducción de la inflamación o la medición del comportamiento en la varilla giratoria. El levetiracetam (17, 54 y 108 mg/kg) y el valproato de sodio (50, 100, 150, 200 y 300 mg/kg) se disolvieron ambos en 0.9% NaCl para producir soluciones de pH 5.9 y 6.3, respectivamente. Las ratas de control recibieron una dosis-volumen equivalente dosis -volume del vehículo apropiado.

Para los experimentos de inflamación, todos los animales inflamados ($n=8$) se estimularon una vez con los mismos parámetros de estimulación empleados para la inducción de la inflamación, 60 y 30 minutos después de la administración intraperitoneal de solución salina. Dos días después se ensayaron los fármacos. El efecto de comportamiento de estimulación se calificó de acuerdo con el puntaje de Racine (Racine R.J., Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. (1972), 32, 281-294). La proporción de ratas protegidas contra ataques motores generalizados en forma secundaria (un puntaje de 3, 4 ó 5) se calculó para cada grupo y se utilizó como punto final de la actividad anticonvulsiva.

Las ratas con amígdalas inflamadas ($n=8$) se examinaron también en una varilla giratoria. Los animales fueron tratados previamente con administraciones i.p. de levetiracetam y valproato 60 y 30 minutos, respectivamente, antes de las pruebas. Únicamente los animales que no fueron capaces de permanecer sobre la varilla después de tres intentos subsiguientes de

9

1 minuto se consideraron con comportamiento deteriorado. Los resultados se analizaron como se describe en el Ejemplo 1.

La protección contra ataques motores generalizados en forma secundaria son los siguientes:

- 5 - Los parámetros estimados a partir de la regresión lineal LOGIT-LOG DOSE se presentan en la Tabla xx7:

Tabla xx7

		Valproato	Levetiracetam
10	ED ₅₀ (mg/kg)	197	307
	Pendiente	5.38	0.88

- A partir de la relación dosis-respuesta ajustada a los resultados del levetiracetam solo se infirió que cada una de estas dosis tiene una actividad significativa por sí misma. Las proporciones calculadas de animales protegidos por estas tres dosis de levetiracetam solo son 7, 18 y 28.5 %, respectivamente. Estas proporciones se tomaron en cuenta para corregir las proporciones observadas de animales protegidos con mezclas, como se explicó anteriormente. A partir de las curvas ajustadas, se estimaron las dosis de valproato capaces de brindar protección contra ataques motores generalizados en forma secundaria en el 50% de los animales en la presencia de 17, 54 ó 108 mg/kg de levetiracetam, respectivamente (Tabla xx8).

Tabla xx8

25		Vm ₅₀ observado (mg/kg)
	Valproato + 17 mg/kg de levetiracetam	68.5
	Valproato + 54 mg/kg de levetiracetam	27.5
30	Valproato + 108 mg/kg de levetiracetam	26.5

Handwritten mark resembling a stylized '4' or 'H'.

- Se calcularon dosis de valproato que brindan protección contra ataques motores generalizados en forma secundaria en el 50% de los animales cuando se asocian con dosis constantes de levetiracetam, de acuerdo con los modelos teóricos aditivos e independientes. Los resultados de estos cálculos (Vm₅₀ esperado) se presentan en la Tabla xx9, en donde se comparan con las dosis correspondientes de valproato, observadas para dar una protección del 50 % cuando se asocian con levetiracetam (Vm₅₀ observado). Una reducción de tres a cinco veces de la dosis de valproato necesaria para proteger al 50% de los animales puede obtenerse en la presencia del levetiracetam, un resultado que puede interpretarse como una interacción supra-aditiva.

Tabla xx9

	Modelo Aditivo		Modelo Independiente	
	Vm ₅₀ esperado	$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$	Vm ₅₀ esperado	$\frac{Vm_{50} \text{ esperado}}{Vm_{50} \text{ observado}}$
Valproato + levetiracetam 17mg/kg	186	2.7	176.4	2.6
Valproato + levetiracetam 54 mg/kg	162	5.9	138	5.0
Valproato + levetiracetam 108 mg/kg	127.8	4.8	94.6	3.5

El deterioro del comportamiento en la prueba de varilla giratoria es la siguiente :

- Los parámetros estimados del valproato a partir de la regresión lineal LOGIT-LOG DOSE se presentan en la Tabla xx10. Ninguna de las tres dosis del levetiracetam ensayado (108, 170 y 540 mg/kg) deterioraron el comportamiento de las ratas con amígdalas inflamadas en este ensayo y las dosis de levetiracetam usadas en combinación con valproato (108 y 170

mg/kg) se consideraron por lo tanto como inactivas.

Tabla xx10

5

	Valproato
ED ₅₀ (mg/kg)	205
Pendiente	3.64

- 10 - Regresiones independientes LOGIT-LOG VALPROATO DOSIS se ajustaron a los resultados obtenidos en presencia de estas dos dosis constantes del levetiracetam: 108 y 170 mg/kg. Los parámetros estimados a partir de estos ajustes se reportan en la Tabla xx11.

Tabla xx11

15

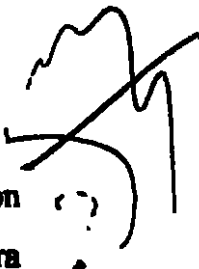
	Vm ₅₀ observado (mg/kg)		
Valproato	+	108	mg/kg
de levetiracetam		161	
Valproato	+	170	mg/kg
de levetiracetam		174	

20

- 25 - Se observó un leve desplazamiento hacia la izquierda en las curvas de dosis-respuesta cuando el valproato se asoció con levetiracetam. No obstante, no se presentaron efectos consistentes del levetiracetam relacionados con la dosis, como pudo preverse con un fármaco que induce un efecto supra-aditivo. Una comparación de los valores Vm₅₀ para el valproato, estimados a partir de estas curvas dosis-respuesta, comprueba esta observación (205, 161 y 174 mg/kg para las dosis de 0, 108 y 170 mg/kg de levetiracetam combinadas con valproato).

30

Las conclusiones son las siguientes:

53 

- Este estudio revela una interacción supra-aditiva inesperada en la protección aportada por la dosificación combinada con valproato y levetiracetam contra la expresión de ataques motores generalizadas en forma secundaria en ratas con amígdalas inflamadas. Por contraste, no se observó una interacción significativa con respecto a efectos adversos cuantificados por el comportamiento en la prueba de varilla giratoria. Lo último se esperaba puesto que las dosis del levetiracetam utilizadas fueron ellas mismas inactivas en el ensayo.
- La relación terapéutica del valproato en ratas con amígdalas inflamadas se limita con dosis casi idénticas que tienen como resultado la protección contra ataques motores generalizados en forma secundaria ($ED_{50} = 197$ mg/kg) y deterioro en la prueba de varilla giratoria ($TD_{50} = 205$ mg/kg). No obstante, la interacción supra-aditiva contra los ataques motores generalizados en forma secundaria y la falta de alguna interacción significativa en la prueba de varilla giratoria posibilitan el control consistente del ataque luego de la dosificación combinada con valproato y levetiracetam con la ventaja de que la dosis de valproato y, con ello, el deterioro obtenido en la prueba de varilla giratoria, pueden reducirse en forma notoria (Tabla xx12).

Tabla xx12

5	Tratamiento que induce protección en 50 % de las ratas con amígdalas inflamadas contra la expresión de ataques motores generalizados en forma secundaria			Detrioro del comportamiento en la prueba de varilla giratoria obtenido luego del mismo tratamiento	
	Valproato (197 mg/kg) + solución salina			46 %	
	Valproato (17 mg/kg)	(68.5	mg/kg)	+	levetiracetam 2 %
10	Valproato (54 mg/kg)	(27.5	mg/kg)	+	levetiracetam < 0.1 %
	Valproato (108 mg/kg)	(27	mg/kg)	+	levetiracetam < 0.1 %

- 15 - De otra parte, la comparación de la curva de actividad del levetiracetam solo o en combinación con valproato lleva a la conclusión de que el uso de una combinación de los dos fármacos es siempre interesante, incluso si se emplean dosis altas de levetiracetam. La pendiente de la curva del efecto de la dosis es muy pequeña, esto significa que el 100 % de los animales podrían
- 20 protegerse contra convulsiones inducidas, pero con dosis muy altas de levetiracetam. La adición de una pequeña cantidad de valproato permite proteger al 100 % de los animales con dosis más aceptables de levetiracetam.

55



EJEMPLO 6: Atenuación de hiperactividad inducida por una mezcla de dexamfetamina-clordiazepóxido en la rata.

La finalidad del presente experimento era estudiar los efectos del levetiracetam administrado solo o en combinación con valproato sobre la actividad inducida en ratas por una mezcla de dexamfetamina-clordiazepóxido (DEX-CDP) evaluada en un aparato de laberinto en forma de Y, un ensayo reconocido como modelo para la manía. La actividad motora incrementada es un síntoma frecuente de trastornos maníacos y, en consecuencia, se emplea a menudo como un modelo de manía en animales de laboratorio. El litio, una medicina aprobada por la FDA en la profilaxis y el tratamiento de trastornos bipolares y manía, y el valproato, indicado para el tratamiento de episodios maníacos asociados con trastornos bipolares, se han mostrado activos en este modelo de manía (Vale A.L. & Ratcliffe F., *Psychopharmacol.* (1987), 91, 352-355 ; Cao B.J. & Peng N.A., *Eur. J. Pharmacol.* (1993), 237, 177-181).

La hiperactividad se indujo en ratas macho Sprague Dawley que pesaban 210-290 g (n = 13 or 15 por grupo) mediante una mezcla de dexamfetamina-clordiazepóxido como se describe por Vale A.L. (Vale A.L. & Ratcliffe F., *Psychopharmacol.* (1987), 91, 352-355). Clordiazepóxido 12.5 mg/kg y sulfato de D-amfetamina 1.18 mg/kg se disolvieron en solución salina (0.9 %) y coadministrados subcutáneamente 35 minutos antes de las pruebas en un volumen de 1 ml/kg. El levetiracetam 17 mg/kg se disolvió en solución salina (0.9 %) y se inyectó i.p. 30 minutos antes de las pruebas. El valproato de sodio 150 mg/kg se disolvió en solución salina (0.9 %) y se inyectó i.p. 15 minutos antes de las pruebas. Los fármacos del ensayo se inyectaron en un volumen de 5 ml/kg.

Cada rata se puso en el centro del laberinto Y (con cada brazo 40 cm de largo y 15 cm ancho con paredes de 35 cm) construida en plexiglass gris. El

número de visitas a los brazos se registró durante un período de 5 minutos como un índice de actividad.

Los resultados se expresaron como mediana con el primer y tercer cuartil. Se efectuaron comparaciones estadísticas generales utilizando la prueba Kruskal Wallis para el efecto de los compuestos *per se* de un lado, y para el efecto de los compuestos contra la hiperactividad inducida por la mezcla, del otro. En el caso de un resultado significativo, se computaron múltiples comparaciones post hoc bajo la prueba Kruskal Wallis siguiendo el método propuesto por Siegel y Castellan (Siegel S. & Castellan N.J., Estadística no paramétrica (1989), Mac Graw Hill, Segunda Edición). Se realizó una comparación entre grupo de control y grupo de mezcla de DEX-CDP empleando la prueba Mann-Whitney.

Una posible interacción entre el levetiracetam y el valproato contra la hiperactividad inducida por DEX-CDP combinando dosis inactivas de levetiracetam (17 mg/kg) y valproato de sodio (150 mg/kg) (Tabla xax1). La combinación entre el levetiracetam 17 mg/kg y valproato 150 mg/kg indujeron un efecto importante contra la hiperactividad inducida por la mezcla DEX-CDP. El efecto de la combinación fue estadísticamente significativo ($p < 0.05$) mientras que los efectos del levetiracetam 17 mg/kg y valproato 150 mg/kg administrados solos no fueron diferentes de los efectos observados en el grupo de animales a los que se les administró la mezcla sola. Los animales tratados con la combinación de levetiracetam y valproato no fueron diferentes de los animales de control tratados con la mezcla.

Tabla xax1

Efecto del levetiracetam y el valproato sobre la actividad inducida por una mezcla de clordiazepóxido más D-amfetamina en un ensayo de laberinto en Y.

5

Los resultados se expresaron en términos de mediana con Q1 y Q3 entre paréntesis. * Ensayos de comparaciones múltiples bajo la prueba de Kruskal Wallis ; ** Prueba Mann-Whitney. NS = efecto no significativo, P = probabilidad de la diferencia significativa, P vs mezcla: probabilidad versus mezcla DEX-CDP (probabilidad de la diferencia significativa entre el grupo estudiado y la mezcla).

Tratamiento	n	No. de brazos visitados	p vs mezcla	p vs mezcla + Levetiracetam 17 + valproato 150
Control	13	23 (20-28)	<0.001**	NS**
Mezcla ⁽¹⁾	13	48 (44-51)	-	<0.05*
Levetiracetam 17 mg/kg				+
Valproato 150 mg/kg				+
mezcla ⁽¹⁾	13	16 (14-25)	<0.05*	-
Levetiracetam 17 mg/kg				+
mezcla ⁽¹⁾	13	46 (41-49)	NS	<0.05*
Valproato 150 mg/kg				+
mezcla ⁽¹⁾	13	41 (18-49)	NS	<0.05*

30

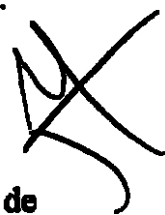
(1) : Mezcla = mezcla DEX-CDE.

EJEMPLO 7: Niveles en el plasma y el cerebro – Interacción entre el levetiracetam y valproato en prevenir el ataque audiogénico en ratones.

El fin de este estudio farmacológico era investigar las posibles interacciones entre el levetiracetam y valproato.

Ratones machos genéticamente sensibles al sonido (17 - 30 g; N=10), derivados de una cepa DBA originalmente seleccionados por el Dr. Lehmann del Laboratorio de Fisiología Acústica (París) y criados en la unidad de cría UCB Pharma Sector desde 1978, se sometieron a la inducción de ataques audiogénicos. Levetiracetam (5.4 mg/kg) y valproato de sodio (166.2 mg/kg) se administraron oralmente, solos o en combinación, 60 minutos antes de la inducción de ataques audiogénicos. Para analizar el ataque audiogénico, los ratones se pusieron en las jaulas, un ratón por jaula, en la cámara con atenuación de sonido. Luego de un período de habituación de 30 segundos, el estímulo acústico (90 dB, 10 - 20 kHz) se administró durante 30 segundos vía los altoparlantes. Durante este intervalo, se observaron los ratones y se registró la presencia de las 3 fases de la actividad del ataque, a saber, carrera loca, convulsiones clónicas y tónicas.

En todos los animales se tomaron muestras de sangre inmediatamente después del ensayo de ataque (1 h después de la dosificación) mediante punción cardíaca bajo anestesia suave con dióxido de carbono, en microtubos heparinizados. Las muestras se centrifugaron a 12000 r.p.m. durante 5 minutos y el plasma separado se transfirió en microtubos de polipropileno almacenados congelados a -20° C. Se retiraron todos los cerebros al mismo tiempo, se congelaron en nitrógeno líquido a -20° C. La mitad de estas muestras se utilizaron para la determinación de las concentraciones del levetiracetam, la otra mitad para la determinación de concentraciones del valproato. El levetiracetam

59 

se midió en muestras de plasma y cerebro mediante ensayo validado de cromatografía de gases con detección de masa. Con el valproato de sodio se emplearon inmunoensayos de polarización de fluorescencia.

5

Tabla xx13

	Método de detección	Límites de cuantificación	
		plasma (µg/ml)	cerebro (µg/mg)
Levetiracetam	GC-MS	0.02	0.4
10 Valproato	FPIA	43.2	43.2

El valor de la media más la desviación estándar se calcularon para las concentraciones en el plasma y el cerebro del valproato y el levetiracetam y para la relación cerebro/plasma. El análisis estadístico se llevó a cabo empleando el software estadístico STATGRAPHICS (versión 5.1). Se evaluaron las diferencias estadísticas entre los grupos de control (levetiracetam o valproato de sodio solo) y el grupo de prueba utilizando la prueba t de Student. La normalidad de la distribución y la homoscedasticidad se verificaron empleando un método paramétrico. Si no era aplicable, se empleaba la prueba U de Mann-Whithney.

Las concentraciones del levetiracetam en el plasma sub-estudios fueron de aproximadamente 4.3 µg/ml. Las concentraciones no difirieron cuando se administró solo o en combinación con valproato. Las concentraciones en el cerebro fueron alrededor del 50% de las concentraciones en el plasma. La relación cerebro/plasma del levetiracetam no se modificó cuando se administró en combinación con el valproato, esto indicó que el perfil de la distribución (es decir, la penetración en el cerebro) de levetiracetam no se modificó en la presencia del valproato.

Se obtuvo una disminución del 33 % en las concentraciones en el plasma (estadísticamente significativa) para el valproato administrado en combinación

60

con el levetiracetam Tabla xx14). No obstante, la relación cerebro/plasma del valproato no se modificó. Esto significa que la penetración del valproato no se alteró con la coadministración del levetiracetam.

5

Tabla xx14

	Plasma (µg/ml)	cerebro (µg/g)	relación cerebro/plasma
Valproato solo	166.2		mg/kg
	222.5 ± 44.7	29.1 ± 8.2	0.13 ± 0.02
10 Valproato	166.2		mg/kg +
levetiracetam 5.4 mg/kg	149.3 ± 32.4	21.1 ± 6.6	0.14 ± 0.03

Se realizaron experimentos similares con el fin de evaluar una posible interacción farmacocinética entre el levetiracetam y otros agentes GABAérgico, a saber diazepam y fenobarbital.

15

Las concentraciones del levetiracetam en el plasma no fueron diferentes cuando se administró solo o en combinación con fenobarbital. Se obtuvo un aumento del 22% en las concentraciones en el plasma para el levetiracetam administrado en combinación con diazepam. Sin embargo, al igual que para el fenobarbital y el valproato, la relación cerebro/plasma del levetiracetam no se modificó cuando se administró en combinación con diazepam. Esto indicó que el perfil de distribución del levetiracetam no se modificó en la presencia de estos compuestos. Más aún las concentraciones en el plasma y el índice cerebro/plasma de diazepam y fenobarbital no se modificaron cuando se administraron solos o en combinación con el levetiracetam, indicando que el perfil de distribución de estos compuestos no se alteró en la presencia del levetiracetam.

20

25

Reivindicaciones.

1. ¹ Uso de levetiracetam para la manufactura de un medicamento para el
tratamiento de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o
5 neuropático.
2. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos bipolares,
manía, migraña y dolor crónico o neuropático que incluye una cantidad
10 terapéuticamente efectiva de levetiracetam y un vehículo farmacéuticamente
aceptable.
3. Una composición farmacéutica que incluye levetiracetam y, por lo menos,
un compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores
GABA_A.
- 15 4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada por que
el compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores
GABA_A se selecciona entre benzodiazepinas, 1,4 benzodiazepinas, 1,5
benzodiazepinas, barbituratos, esteroides, valproato, viagabatrina, tiagabina
20 o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada por que
los compuestos preferidos se seleccionan entre ácido valproico, valproato,
valpromida, valproato pivoxil, valproato de sodio, valproato de semi-
25 sodio, divalproex, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, clobazam,
fenobarbital, pentobarbital, viagabatrina, tiagabina o sales
farmacéuticamente aceptables de los mismos.

6. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada por que incluye una cantidad del compuesto que induce una inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, que si se administrara sola no sería terapéuticamente efectiva, y por lo menos una cantidad suficiente de levetiracetam para obtener el efecto terapéutico deseado.
7. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, caracterizada por que incluye una cantidad del compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A reducida por un factor de 3 a 15 con respecto a dosis terapéuticas efectivas usuales.
8. La composición farmacéutica de la reivindicación 6, caracterizada por que incluye una cantidad del compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A y una cantidad terapéutica efectiva de levetiracetam en una relación entre 2 y 15.
9. Un uso de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 6 a 8, para el tratamiento de enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia de alcohol, temblor, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalalgia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la cabeza.
10. Un uso de la composición farmacéutica de las reivindicaciones 3 a 8, para la manufactura de un medicamento para una aplicación terapéutica en una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia de alcohol, temblor, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico,

ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalalgia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la cabeza.

- 5 11. Uso de una composición farmacéutica que incluye levetiracetam para el tratamiento de un paciente al que se administra una cantidad de por lo menos un compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, la cual, si se administrara sola, no sería terapéuticamente efectiva.
- 10 12. Uso de la reivindicación 11, caracterizado por que la cantidad del compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A se reduce por un factor de 3 a 15 con respecto a dosis terapéuticas efectivas usuales.
- 15 13. Uso de las reivindicaciones 11 ó 12, caracterizado por que el paciente se encuentra sufriendo de una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia de alcohol, temblor, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalalgia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la
- 20 cabeza.
14. Uso de las reivindicaciones 11 ó 13, caracterizado por que al paciente se le administra una cantidad de valproato entre 70 mg y 180 mg y, preferiblemente, entre 70 mg y 140 mg.
- 25 15. Un método para tratar a un paciente al que se le administra una cantidad de por lo menos un compuesto, que induce inhibición neural mediada por

64

receptores GABA_A, la que, si se administrara sola, no sería terapéuticamente efectiva, que incluye administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de levetiracetam para el tratamiento de una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia de alcohol, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalalgia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la cabeza.

★ 16. Un método para tratar una enfermedad seleccionada entre epilepsia, abstinencia de alcohol, trastorno bipolar, manía, trastorno compulsivo obsesivo, trastorno pánico, ansiedad y trastornos de ansiedad, depresión, migraña, cefalalgia, trastornos de dolor, isquemia y trauma de la cabeza, que comprende administrarle a un mamífero afligido por dicha condición una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición como la descrita en las reivindicaciones 3 a 8 para tratar dicha condición.

★ 17. El método de las reivindicaciones 15 y 16, en donde la cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto, que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, se reduce por un factor de aproximadamente 3 a 15 con respecto a dosis terapéuticas efectivas usuales.

★ 18. Un método de potenciar selectivamente el efecto terapéutico de un compuesto, que induce inhibición neural mediada por receptores GABA_A, sin aumentar los efectos colaterales indeseados asociados con él, que comprende co-administración de una cantidad de valproato que, si se

administrara sola, no sería terapéuticamente efectiva, con una cantidad de levetiracetam efectiva en producir el efecto terapéutico deseado.

19. Un método para tratar a un paciente al que se le administra una cantidad no efectiva de por lo menos un compuesto, que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A, que incluye administrarle a dicho mamífero una cantidad terapéuticamente efectiva de levetiracetam.
20. Una composición como la descrita en las reivindicaciones 3 a 8, un uso como el descrito en las reivindicaciones 9 a 14 ó un método como el descrito en las reivindicaciones 15 a 19, en donde la cantidad de levetiracetam es hasta 2.5 veces más baja que la dosis efectiva normal para mono-administración.

Extracto

Un uso de (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de enfermedades particulares y composiciones .
5 farmacéuticas nuevas que incluyen (S)-(-)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidinacetamida.

REQUISITOS MINIMOS PARA AD

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación : 00091771 00000000

Folios: 66

Fecha (NM): 2000-11-30 17:01:12

Trámite : 002 PATENTES y 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

PATENTE DE INVENCION []

- ☒ Nombre e identificación del Solicitante []
- ☒ Nombre e identificación del Inventor []
- ☒ Título o nombre de la Invención []
- ☒ Descripción []
- ☒ Reivindicaciones []
- ☒ Resumen []
- ☒ Comprobante de Pago []
- ☐ Poder, cuando proceda []
- ☐ Copia de la primera solicitud de patente, si reivindica prioridad, señalándola expresamente []
- ☒ Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

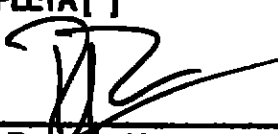
INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- ☐ Nombre e identificación del peticionario []
- ☐ Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- ☐ Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- ☐ Representación gráfica []
- ☐ Comprobante de pago []
- ☐ Poder, cuando proceda []
- ☐ Firma del solicitante o apoderado []

COMPLETA []

INCOMPLETA []


Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia



INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 00-91771

Fecha: 30 de Noviembre del 2000.

Se certifica que:

Desde fecha 16 de enero de 1997,
del folio 89.032 al folio 89.037 del
libro de Protocolo N° 306 , obra el poder
N° 17.161 conferido por UCB, S.A.

domiciliado(a) en Bruselas - Bélgica

al doctor RAMIRO CASTRO DUQUE y/o
HECTOR GOMEZ MEJIA

Representante en Santafé de Bogotá D.C. Los
mismos

Facultad para desistir SI.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

Revisado _____.

EXTRACTO

69

AS: 83.664



REPUBLICA DE COLOMBIA

SIC SUPERINTENDENCIA
DE INDUSTRIA
Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

9000-91771

30-11-2000

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

UCB, S.A.

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

BELGICA

Departamento o Estado

Ciudad

BRUSELAS

Dirección

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

RAMIRO CASTRO DUQUE

Dirección

Cra 7 No. 16-56 Piso 9

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Yves LAMBERTY, Alain MATAGNE, Henrik KLITGAARD, Tony

WAEDEMANS

Dirección y Domicilio

Braine-Le-Chateau, Gerpinnes, Bruselas, Leuven,

BELGICA (Respectivamente).

Identificación

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención UN DERIVADO DE PIRROLIDINACETAMIDA SOLO O EN COMBINACION

PARA EL TRATAMIENTO DE TRASTORNOS DEL SISTEMA NERVIOSO

CENTRAL (CNS)

PRIORIDAD REIVINDICADA
BAJO EL CONVENIO DE PARIS

SI ☒

NO ☐

(33) País EP
EP

(32) Fecha 99-12-01
99-12-01

(31) No. Solicitud 99124269.4
99123803.1

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K31/40//C04D207/00

Reivindicaciones

1. Uso de levetiracetam para la manufactura de un medicamento para el tratamiento de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o neuropático.
5
2. Una composición farmacéutica para el tratamiento de trastornos bipolares, manía, migraña y dolor crónico o neuropático que incluye una cantidad terapéuticamente efectiva de levetiracetam y un vehículo farmacéuticamente aceptable.
10
3. Una composición farmacéutica que incluye levetiracetam y, por lo menos, un compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A.
15
4. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada por que el compuesto que induce inhibición neural mediada por los receptores GABA_A se selecciona entre benzodiazepinas, 1,4 benzodiazepinas, 1,5 benzodiazepinas, barbituratos, esteroides, valproato, viagabatrina, tiagabina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
20
5. La composición farmacéutica de la reivindicación 3, caracterizada por que los compuestos preferidos se seleccionan entre ácido valproico, valproato, valpromida, valproato pivoxil, valproato de sodio, valproato de semi-sodio, divalproex, clonazepam, clordiazepóxido, diazepam, clobazam, fenobarbital, pentobarbital, viagabatrina, tiagabina o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
25

2000-91771
30-11-2000

2020
Bogotá, D.C.

Doctor
RAMIRO CASTRO DUQUE
Apoderado

REFERENCIA:	Radicación No.	00-91771
	Trámite	002
	Evento	001
	Actuación	430
	Oficio No.	0685
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

- Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el inventor al solicitante o a su causante (art. 26-k, Dec 486/2000).
- El interesado debe informar la dirección del solicitante, debido a que en la solicitud no aparece la misma. (Art. 27-b, D 486/00).

En cumplimiento del artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el artículo 8 de la Resolución Reglamentaria No. 210 del 15 de enero del 2001.

ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones

15 MAR. 2001

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de este plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.

202027/202022

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Commutador: 382 0640
Fax: 382 2695
E-mail: Info@sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia