

OK



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

07-31825

21. EXPEDIENTE No.

54. TÍTULO

USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL-(1D) CARBAMATOS PARA TRATAR

EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA.

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A61K31/27
A61P25/08

71. SOLICITANTE

JANSSEN PHARMACEUTICA N.V.

DOMICILIO

BEERSE, BELGICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTÁ, D. C.,

Form 16-04-2007
Cepión

SS

**FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

SOLICITUD DE

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I

☐

Capítulo II

2

**SOLICITANTE
(71)**

Nombre **JANSSEN PHARMACEUTICA NV**
Dirección Turnhoutseweg 30, B-2340
Beerse, Bélgica
Nacionalidad o Domicilio Beerse Bélgica
Lugar de Constitución Bélgica
Teléfono Fax
E-mail

IDENTIFICACIÓN

CC ☐ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Número

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO
(74)**

Nombre **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección Cra 11A No 94 76 (Of 305)
Teléfono 6 162051/61 Fax 6 161889
E mail tm patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

CC ☒ NIT ☐

CE ☐ Otro ☐

Número 39 779 452T P 68228

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre **VER ANEXOS**
Dirección
Nacionalidad o domicilio

5. PCT (86)

Solicitud Internacional No PCT/US2005/032861 Fecha 15 de septiembre de 2005

Publicación Internacional No WO 2006/033947 A3 Fecha 30 de marzo de 2006

6 TITULO (54) USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL- (1D) CARBAMATOS PARA TRATAR
EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA

7 Clasificación Internacional (51) A61K 31/27 A61P 25/08

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

Estados Unidos de América

(32) Fecha

16 de septiembre de 2004

12 de julio de 2005

11 de agosto de 2005

(31) Numero de Solicitud

60/610 276

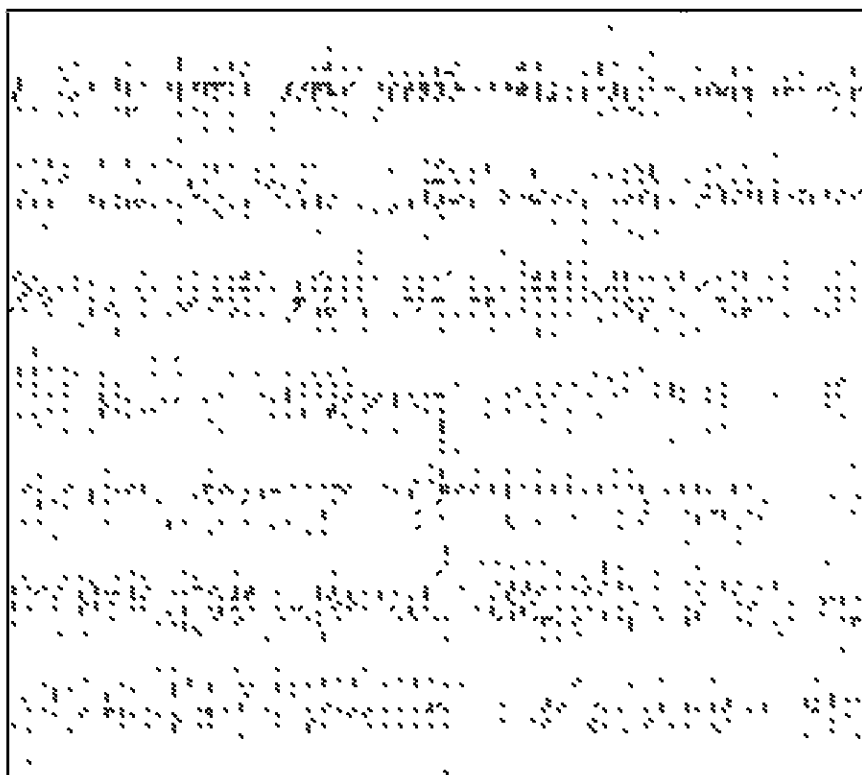
60/698 625

60/707,242

9 Comprobante de pago No 07 - 21569 **Fecha** 13 de marzo de 2007

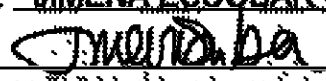
- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona
- ☐ Poderes si fuere el caso * Protocolo No. 17.154
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA)
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 DE Usaquén T.P. 68.228

As. 3047/PCT

2
2

3047

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-031825- 00000-0000
Fec 2007-03-29 13:08:12 Dep 2020 NUEVE CIENTOS
118 11 PATENTE ITH
EVS 3/16 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION FOROS 194

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 21,569
FECHA : MARZO 13 DE 2007

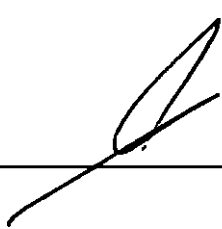
***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	Nº. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESODAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	63068215	13/03/2007	7.114.000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005 01-01	SOLICITUDES	1
		TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482.000.00
		TOTAL :	\$ 482.000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

- 1.) **CHOI, Yong Moon**
(101 Windsor Drive, Pine Brook, New Jersey 07058, Estados Unidos de América),
- 2.) **GORDON, Robert**
(2 Hobbs Court, Robbinsville, New Jersey 08691, Estados Unidos de América),
- 3.) **NOVAK, Gerald, P.**
(17 Concord Lane, Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América),
- 4.) **PLATA-SALAMAN, Carlos, R.**
(870 SugarBush Ridge, Zionsville, Indiana 46077, Estados Unidos de América),
- 5.) **TWYMAN, Roy, E.**
(3355 Byron Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901, Estados Unidos de América);
- 6.) **WHITE, H., Steve**
(3734 East Viewcrest Circle, Salt Lake City, Utah 84124, Estados Unidos de América),
- 7.) **ZHAO, Boyu**
(105 Weymouth Circle, Lansdale, Pennsylvania 19446, Estados Unidos de América)

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad
JANSSEN PHARMACEUTICA N.V., sociedad
constituida de conformidad con las leyes de Bélgica,
domiciliada en Turnhoutseweg 30, B-B2340 Beerse,
Bélgica, el otorgamiento de Patente para la invención
titulada **" USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL-**
(ID) CARBAMATOS PARA TRATAR
EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA".

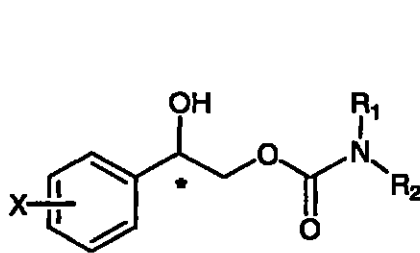
Clase: A61K 31/27


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

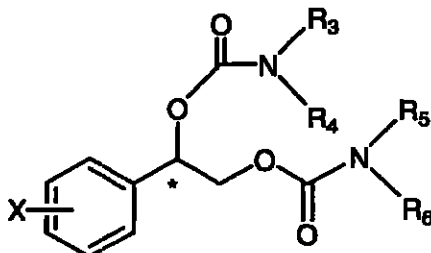
Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT	
(21) N° de solicitud		(51) Int Cl A61K 31/27	
22) Fecha de solicitud		(71) Solicitante(s) JANSSEN PHARMACEUTICA N V	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	32) Fecha	(33) País
Estadinese	60/610,276	16/09/04	US
Estadinese	60/698,625	12/07/05	US
Estadinese	60/707,242	11/08/05	US
		(72) Inventor(es)	
		CHOI, Yong Moon //	
		GORDON, Robert //	
		NOVAK, Gerald, P //	
		PLATA-SALAMAN, Carlos, R. //	
		TWYMAN, Roy, E //	
		WHITE, H., Steve //	
		ZHAO, Boya //	
		(74) Agente	
		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(85) Fecha inicio fase nacional	(87) Publicación internacional		
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT	Fecha Fecha (dd/mm/aa) 30/03/06		
Fecha de presentación de la solicitud	N° publicación WO 2006/033947 A3		
No de solicitud	PCT/US2005/032861		
(54) Título USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL- (ID) CARBAMATOS PARA TRATAR EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA.			

Reivindicación(es):

1 - Un método para tratar epileptogénesis, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)



Fórmula (I)

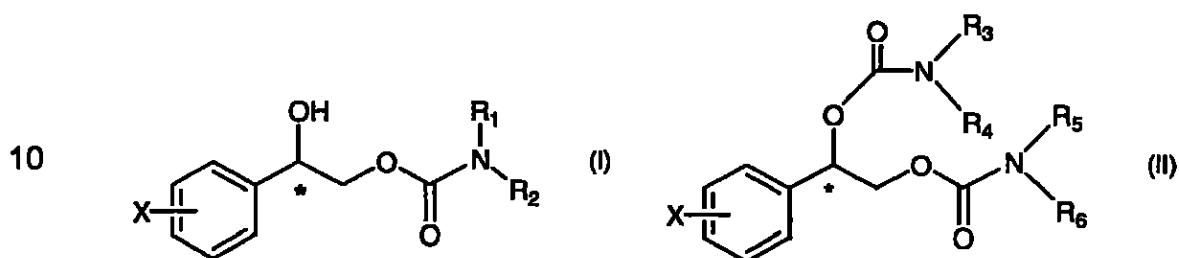


Fórmula (II)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitró y ciano)

RESUMEN DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a métodos para prevenir, tratar, revertir, inhibir o detener la epilepsia y epileptogénesis en un sujeto, que comprende
 5 administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y R₁, R₂,
 15 R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

20

3A*8A*6A*1A*4A/todas*

P07/465F

USO DE 2-FENIL-1.2-ETANODIOL- (ID) CARBAMATOS PARA TRATAR
EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta solicitud reclama el beneficio de la solicitud provisional de E U.A. número de serie 60/610,276 presentada el 16 de septiembre del 2004 y solicitud provisional de E U A número de serie 60/698,625 presentada el 12 de Julio del 2005 y solicitud provisional de E.U A número de serie 60/707,242
10 presentada el 11 de agosto del 2005. Estas tres solicitudes provisionales se incorporan en la presente por referencia

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere en general a campos de farmacología, neurología y psiquiatría. En particular, la presente invención proporciona métodos para tratar, prevenir, invertir, detener o inhibir la aparición, desarrollo
20 o maduración convulsiva o trastornos relacionados con convulsiones Más específicamente, esta invención proporciona métodos para el uso de ciertos compuestos de carbamato para tratar, prevenir, invertir, detener o inhibir terapéutica o profilácticamente la epileptogénesis y epilepsia

DESCRIPCION DE LA TECNICA RELACIONADA

Las lesiones o traumas de varios tipos, al sistema nervioso central (CNS) o el sistema nervioso periférico (PNS) pueden producir síntomas y trastornos neurológicos y psiquiátricos prolongados y profundos. Un mecanismo común para la producción de estos efectos es la inducción de actividad convulsiva o fenómenos similares a las convulsiones en el CNS o en los nervios y ganglios del PNS. Se cree que los síntomas de alteraciones sintomáticas en actividad eléctrica en CNS o PNS, convulsiones o mecanismos neurológicos similares a convulsiones subyacen muchos de los fenómenos patológicos en una amplia variedad de trastornos neurológicos y psiquiátricos.

Una condición neurológica seria caracterizada por convulsiones es la epilepsia. La epilepsia es un trastorno común pero devastador que afecta más de dos y medio millones de personas en los Estados Unidos únicamente. La epilepsia describe una condición en donde una persona tiene convulsiones recurrentes causadas por un proceso subyacente crónico. La epilepsia se refiere a un fenómeno clínico más que a una sola entidad de enfermedad ya que existen muchas formas y causas de epilepsia. Utilizando una definición de epilepsia como dos o más convulsiones no provocadas, la incidencia de epilepsia se estima en aproximadamente 0.3 a 0.5 por ciento en diferentes

poblaciones a través del mundo, con el predominio de epilepsia estimado en 5 a 10 personas por 1000

En base al fenómeno clínico y encefalográfico, cuatro subdivisiones de epilepsia se reconocen. epilepsia grand mal (con subgrupos generalizada, focal, jacksoniana), epilepsia petit mal, epilepsia del lóbulo temporal o psicomotora (con subgrupos psicomotora propia o tónica con movimientos adversos o de torsión o fenómeno masticatorio, automática con amnesia, o sensorial con alucinaciones o estados de sueño) y epilepsia autonómica o diencefálica (con flujo, palidez, taquicardia, hipertensión, transpiración u otros síntomas viscerales)

Aunque la epilepsia es uno de los ejemplos principales de un trastorno relacionado con convulsiones, puede tener una amplia variedad de síntomas y trastornos neurológicos y psiquiátricos, como su etiología, convulsiones o fenómenos neurológicos similares a convulsiones relacionadas

En términos simples, una convulsión o fenómeno neurológico similar a una combustión relacionada es un solo evento clínico discreto provocado por una descarga eléctrica excesiva a partir de una recolección de neuronas o un grupo susceptible a convulsiones de neuronas a través de un proceso denominado "ictogénesis" Como tal, las convulsiones ictogénicas pueden ser meramente el síntoma de una enfermedad Sin embargo, la epilepsia y otros trastornos relacionados con convulsiones análogas son enfermedades dinámicas con frecuencia progresivas, con un proceso de maduración

caracterizado por una secuencia levemente comprendida o compleja de transformaciones patológicas.

El desarrollo y maduración de dichos cambios es el proceso de "epileptogénesis", por lo que la gran recolección de neuronas que es el cerebro normal se altera y subsecuentemente se vuelve susceptible a descargas eléctricas anormales, espontáneas, repentinas, recurrentes, excesivas, es decir, convulsiones. La maduración de los procesos epileptogénicos da como resultado el desarrollo de un "foco epileptogénico", por lo que las recolecciones de neuronas de descarga anormales o neuronas susceptibles a convulsiones[/] forman grupos localizados o "zonas epileptogénicas" intercaladas a través del tejido cortical. Las zonas epileptogénicas se interconectan bioquímicamente de manera que una descarga ictogénica anormal sea capaz de formar y difundirse de zona a zona.

A medida que la epileptogénesis progresa, las áreas implicadas del sistema nervioso se vuelven más susceptibles a una convulsión y es más fácil que se desencadene una convulsión, dando como resultado síntomas de debilitación progresiva de la convulsión o trastorno relacionado con la convulsión.

Aunque la ictogénesis y epileptogénesis pueden tener un origen común en ciertos fenómenos bioquímicos y trayectorias neuronales comunes en varias enfermedades, los dos procesos no son idénticos. La ictogénesis es el inicio y propagación de una convulsión en un tiempo y espacio discretos, un

evento eléctrico/químico rápido y definitivo que ocurre durante un periodo que oscila de segundos a minutos

Comparativamente, la epileptogénesis es un proceso de reestructuración bioquímico o neuronal gradual por lo que el cerebro normal se transforma por eventos ictogénicos en un cerebro epileptogénicamente enfocado, que tiene conjuntos de circuitos neuronales que se sensibiliza y es responsable de eventos ictogénicos, haciendo a un individuo susceptible de manera incrementada a la recurrencia de convulsiones espontáneas, episódicas, limitadas en tiempo, dando como resultado síntomas de debilitación progresiva de la convulsión o trastornos relacionados con la convulsión y una falta de respuesta progresiva al tratamiento. La maduración de un "foco epileptogénico" es un proceso lento bioquímico y/o estructural que generalmente ocurre en meses a años

15 Epileptogénesis es un proceso de dos fases

"Epileptogénesis de fase 1" es el inicio del proceso epileptogénico antes de la primera convulsión epiléptica o síntoma de un trastorno relacionado con convulsiones análogas, y con frecuencia es el resultado de algún tipo de lesión o trauma en el cerebro, es decir apoplejía enfermedad (por ejemplo, infección tal como meningitis), o trauma, tal como un golpe accidental a la cabeza o un procedimiento quirúrgico realizado en el cerebro

"Epileptogénesis de fase 2" se refiere al proceso durante el cual el tejido del cerebro que es fácilmente susceptible a convulsiones epilépticas o fenómenos relacionados con convulsiones de un trastorno relacionado con convulsiones análogas, se vuelve incluso más susceptible a convulsiones de frecuencia y/o severidad incrementada y/o se vuelve menos sensible al tratamiento

Aunque los procesos implicados en epileptogénesis no se han identificado definitivamente, algunos investigadores creen que la super regulación de acoplamiento excitador entre las neuronas, mediadas por los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) está implicada. Otros investigadores implican la sub-regulación del acoplamiento inhibitor entre neuronas, mediada por receptores de ácido gamma-amino-butírico (GABA). Muchos otros factores pueden estar implicados en este proceso con relación a la presencia, concentración o actividad de NO (óxido nítrico) o iones de hierro, calcio o zinc.

Aunque las convulsiones epilépticas son rara vez fatales, un gran número de pacientes requieren medicación para evitar las consecuencias perjudiciales y potencialmente dañinas de las convulsiones. En muchos casos, la medicación utilizada para manejar las convulsiones o síntomas epilépticos de un trastorno relacionado con convulsiones análogas se requiere durante períodos prolongados, y en algunos casos, un paciente debe continuar tomando dicha medicación por prescripción durante toda su vida. Además,

dichos fármacos son solamente efectivos para el manejo de síntomas y tienen efectos secundarios relacionados con uso crónico y prolongado

Una amplia variedad de fármacos disponibles para el manejo de convulsiones epilépticas incluyen agentes anteriores tales como fenitoina, valproato y carbamazepina (bloqueadores del canal de iones) como también
5 agentes nuevos tales como felbamato, gabapentina, topiramato y tiagabina. Además, por ejemplo, la β -alanina ha sido reportada por tener actividad anti-convulsiones, actividad inhibidora de NMDA y actividad estimuladora GABAérgica, pero no ha sido empleada clínicamente para tratar la epilepsia

10 Los fármacos aceptados para el tratamiento de epilepsia son agentes anti-convulsivos o, más apropiadamente denominados, fármacos anti-epilépticos (AED), en donde el término "anti-epiléptico", es sinónimo de "anti-convulsión" o "anti-ictogénico". Estos fármacos suprimen terapéuticamente las convulsiones al bloquear el inicio de un sólo evento ictogénico. Pero estos
15 AED ahora clínicamente disponibles, no evitan el proceso de epileptogénesis.

Al tratar convulsiones o síntomas relacionados de trastornos relacionados con convulsiones análogas, es decir para enfermedades y trastornos con fenómenos neurológicos similares a convulsiones que pueden aparentemente relacionarse con trastornos de convulsiones, tal como ciclos
20 del humor en trastorno bipolar, comportamiento impulsivo en pacientes con trastornos del control de los impulsos o para convulsiones que resultan de una lesión cerebral, algunos AED también pueden ser terapéuticamente útiles. Sin embargo, aquellos AED ahora aprobados son incapaces de evitar profiláctica

o terapéuticamente el desarrollo inicial o maduración progresiva de epileptogénesis para un foco epileptogénico que también se caracteriza con trastornos relacionados con convulsiones análogas

5 Los mecanismos farmacológicos levemente comprendidos que subyacen la epileptogénesis ciertamente juegan un papel en el desarrollo de epilepsia y trastornos relacionados con convulsiones análogas bajo una variedad de circunstancias clínicas incluyendo desarrollo espontáneo o como resultado de una lesión o trauma de muchos tipos para el sistema nervioso periférico o central.

10 El tratamiento de epilepsia actual se enfoca en suprimir la actividad convulsiva al administrar AED después de que se ha desarrollado una epilepsia clínica manifiesta. Aunque los AED tienen efectos positivos para suprimir las convulsiones, aquellos ahora disponibles no han sido exitosos universalmente para evitar la epileptogénesis, es decir, el desarrollo inicial o
15 progreso y detenero de la epilepsia y otras enfermedades similares a convulsiones relacionadas. Incluso el pre-tratamiento con AED no evita el desarrollo de la epilepsia después de la lesión o trauma al sistema nervioso. Además, si la terapia con AED se discontinúa, las convulsiones típicamente recurren, y, en circunstancia infortunadas, empeoran con el tiempo.
20 Actualmente, no existe un método clínicamente disponible para tratar, prevenir, invertir, detener o inhibir el inicio y/o progreso de la epilepsia u otros trastornos convulsivos o los muchos trastornos relacionados con convulsiones análogas.

Además, también se cree que mecanismos neurológicos similares que corresponden con la epileptogénesis pueden estar implicados en la evolución y desarrollo de muchos trastornos relacionados con convulsiones clínicamente análogas a la epilepsia que no parecen ser
5 abiertamente "epilépticos", tal como el desarrollo inicial y deterioro progresivo observado en un estado de enfermedad madura en trastorno bipolar, trastornos del control de impulsos, trastornos obsesivo-compulsivos, trastornos esquizoafectivos, abuso de sustancias o trastornos adictivos y muchos otros trastornos psiquiátricos y neurológicos.

10 De este modo, a pesar de los numerosos fármacos disponibles para el tratamiento de epilepsia (es decir, a través de la supresión de ictus epilepticus, es decir, las convulsiones relacionadas con convulsiones epilépticas) y otros trastornos relacionados con las convulsiones análogas, no existen fármacos generalmente aceptados para tratar, prevenir, invertir,
15 detener o inhibir el proceso subyacente de epileptogénesis que puede ser etiológica en muchos trastornos neurológicos y psiquiátricos devastadores, tales como epilepsia y trastornos relacionados con convulsiones análogas incluyendo trastorno bipolar.

En la actualidad, no existen métodos conocidos para inhibir el
20 proceso epileptogénico para evitar el desarrollo de epilepsia u otros trastornos relacionados con la convulsión análoga en pacientes que aún no han mostrado clínicamente síntomas del mismo, pero que sin saberlo tienen la enfermedad o tienen el riesgo de desarrollar la enfermedad. Además, no

existen métodos conocidos para evitar el desarrollo de o invertir el proceso de epileptogénesis, convirtiendo así las recolecciones de neuronas en una zona epileptogénica que ha sido la fuente de o son susceptibles o capaces de participar en actividad convulsiva en tejido nervioso que no presenta
5 descargas eléctricas anormales, espontáneas, repentinas, recurrentes o excesivas o no es susceptible a o capaz de dicha actividad convulsiva. Además, no existen medicamentos no probados o aprobados reconocidos por tener propiedades anti-epileptogénicas, es decir, fármacos realmente anti-epileptogénicos (AEGD) (véase Schmidt, D and Rogawski, M A , Epilepsy
10 Research, 2002, 50, 71-78)

De este modo, existe una gran necesidad de desarrollar fármacos seguros y efectivos o AED y métodos de tratamiento que traten, eviten, detenga, inhiban e inviertan efectivamente la epileptogénesis en trastornos neurológicos y/o psiquiátricos neurológicos relacionados con
15 convulsiones además de suprimir las convulsiones o crisis convulsivas o síntomas relacionados con convulsiones en pacientes que ya manifiestan estos tipos de síntomas.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

20

Esta invención se refiere, en parte, a métodos y composiciones útiles para el tratamiento y/o prevención de epilepsia y trastornos relacionados con convulsiones análogas. Específicamente, en parte, la invención se refiere a

métodos para evitar la aparición de crisis convulsivas o convulsiones que son una manifestación del proceso de enfermedad de epilepsia y/o síntomas relacionados con convulsión análoga incluyendo, más no limitándose a, ciclo del humor en trastorno bipolar, síndromes de dolor, comportamiento impulsivo en trastornos del control de impulsos y trastorno obsesivo-compulsivo, síndromes de migraña, y comportamiento adictivo y síntomas en trastornos de abuso de sustancias.

Además, esta invención se refiere, en parte, a métodos y composiciones útiles para el tratamiento y/o prevención, detención, inhibición e inversión de epileptogénesis en un paciente con riesgo de desarrollar un trastorno convulsivo o un trastorno relacionado con convulsión análoga

Esta invención se basa, en parte, en la propiedad previamente desconocida de los compuestos de carbamato de la invención. Estos compuestos son AED efectivos y pueden suprimir las convulsiones epilépticas y, además, son anti-epileptogénicos poderosos y pueden evitar el desarrollo inicial y maduración de cambios patológicos en el sistema nervioso que permiten que ocurran las convulsiones y fenómenos relacionados y/o dispersan y/o pueden ser capaces de invertir estos cambios. De este modo, los compuestos de carbamato de la presente invención, como se utilizan en los métodos de la invención, son fármacos anti-epileptogénicos reales (AEGD) y tienen propiedades que son distintamente diferentes de y no se poseen por ningún medicamento AED en la actualidad aprobado

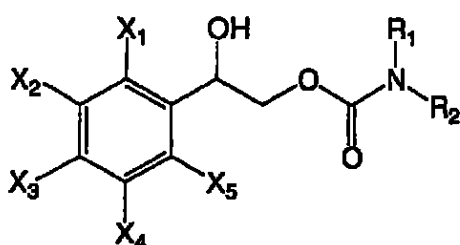
Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un método mejorado para tratar y evitar convulsiones y trastornos relacionados con convulsiones en un sujeto en necesidad del mismo. Este método incluye el paso de administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato de la invención que trata y evita la aparición de convulsiones, crisis convulsivas o trastornos relacionados con convulsiones en el sujeto mientras suprime simultáneamente la epileptogénesis.

En otro aspecto, la invención proporciona un método para detener, inhibir e invertir la epileptogénesis en cualquier etapa de un sujeto. El método incluye el paso de administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto en necesidad del mismo una cantidad efectiva de un compuesto de carbamato de la invención que trata, evita, detiene, inhibe o invierte la epileptogénesis en el sujeto.

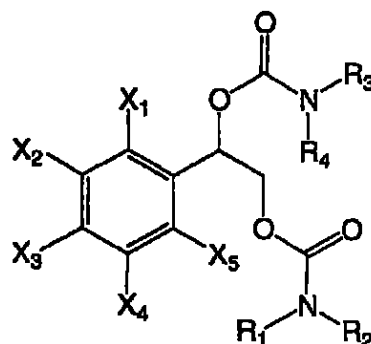
En varias modalidades, la invención proporciona métodos para tratar, evitar, invertir, detener o inhibir la epileptogénesis. En ciertas modalidades, estos métodos comprenden administrar una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato al sujeto.

Asimismo, la presente invención proporciona métodos para tratar, evitar, detener, inhibir e invertir la epileptogénesis en un sujeto en necesidad del mismo que comprende administrar al sujeto una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una composición que comprende al menos un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2.

5



Fórmula 1



Fórmula 2

o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son independientemente hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , en donde alquilo de C_1 - C_4 es sustituido o no sustituido con fenilo, y en donde fenilo está sustituido o no sustituido con hasta cinco sustituyentes seleccionados independientemente de, halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , amino, en donde el amino es opcionalmente mono o disustituido con alquilo de C_1 - C_4 , nitro o ciano, y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son independientemente hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo. Las modalidades de la presente invención incluyen un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo.

En ciertas modalidades, X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno cloro. En otras modalidades, X_1 se selecciona de fluoro, cloro, bromo o yodo. En otra modalidad, X_1 es cloro, y X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son hidrógeno. En otra modalidad, R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son hidrógeno.

La presente invención proporciona enantiómeros de fórmula 1 o fórmula 2 para tratar epileptogénesis en un sujeto en necesidad del mismo. En

ciertas modalidades, un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 estará en forma de un enantiómero individual del mismo. En otras modalidades, un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 estará en forma de una mezcla enantiomérica en donde un enantiómero predomina con respecto al otro enantiómero.

- 5 En otro aspecto, un enantiómero predomina en una escala de alrededor de 90% o mayor. En un aspecto adicional, un enantiómero predomina en una escala de alrededor de 98% o más.

La presente invención también proporciona métodos que comprenden administrar al sujeto una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una composición que comprende al menos un compuesto de
10 fórmula 1 o fórmula 2 en donde R_1 , R_2 , R_3 y R_4 se seleccionan independientemente de hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 se seleccionan independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, bromo o yodo.

En modalidades de la presente invención, antes de la
15 administración profiláctica o terapéutica de la composición al sujeto, se hace una determinación de si o no el sujeto sufre de epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones análogas o se considera que está en alto riesgo de desarrollar dichas convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones.

La presente invención también proporciona métodos para
20 identificar un sujeto en necesidad de administración profiláctica o terapéutica de una composición anti-epileptogénica, en donde el sujeto sufre de epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones análogas o se considera en alto riesgo de desarrollar epilepsia o en donde el sujeto está en necesidad del

tratamiento con un AEGD. La presente invención proporciona métodos que comprenden administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto una composición que comprende al menos un compuesto que tiene la fórmula 1 o fórmula 2

- 5 En ciertas modalidades de la presente invención, una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 para el tratamiento de epileptogénesis está en una escala de alrededor de 400 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día (aproximadamente 5.7 mg/kg/día a aproximadamente 43.0 mg/kg/día en un humano de 70 kg)
- 10 De este modo, los compuestos farmacéuticos y composiciones de la invención pueden administrarse en una dosis de alrededor de 5.7 a aproximadamente 43.0 mg/kg/día (400-3000 mg/día en un humano de 70 kg), preferiblemente de alrededor de 6.4 a aproximadamente 35.7 mg/kg/día (450-2500 mg/día en un humano de 70 kg) más preferiblemente de alrededor de 7.1 a
- 15 aproximadamente 28.6 mg/kg/día (500-2000 mg/día en un humano de 70 kg), o incluso más preferiblemente de alrededor de 7.9 a aproximadamente 21.4 mg/kg/día (550-1500 mg/día en un humano de 70 kg) y más preferiblemente de alrededor de 8.6 a aproximadamente 17.1 mg/kg/día (600-1200 mg/día en un humano de 70 kg). Las dosis, sin embargo, pueden variar dependiendo de
- 20 las características individuales y tolerancias del sujeto y de la naturaleza precisa de la condición a ser tratada

En ciertas modalidades, una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica para evitar o

tratar convulsiones o crisis convulsivas o trastornos relacionados con convulsiones en pacientes que ya presentan síntomas de dichos trastornos, que comprende uno o más de los enantiómeros de un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2, incluyendo una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, en mezcla con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, se administra al sujeto en necesidad de dicho tratamiento

En ciertas modalidades, una cantidad profiláctica o terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica para evitar, tratar, invertir, detener o inhibir epileptogénesis que comprende uno o más de los enantiómeros de un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2 incluye una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo en mezcla con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, por lo que dicha composición se administra al sujeto en necesidad del tratamiento con un AEGD. Las composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un compuesto que tiene la fórmula 1 o fórmula 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se administran a un sujeto en necesidad del mismo

En ciertas modalidades, un sujeto o paciente en necesidad del tratamiento puede ser un sujeto que ya ha presentado los síntomas de epilepsia, es decir, convulsiones o crisis convulsivas o puede haber presentado los síntomas de un trastorno relacionado con convulsiones análogas antes del tiempo de administración

En ciertas modalidades, un sujeto o paciente, en necesidad del tratamiento con un AEGD, puede ser un sujeto que no ha presentado los

síntomas de epilepsia, es decir, convulsiones o crisis convulsivas pero que ha presentado los síntomas de un trastorno relacionado con convulsiones análogas antes del tiempo de administración

En otro aspecto, el sujeto o paciente se determinará en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno relacionado con epilepsia análoga en el momento de la administración o en esta base se considerará un paciente en necesidad del tratamiento con un AEGD. En otras modalidades, el sujeto en necesidad del mismo es un individuo que ha presentado síntomas de epilepsia (por ejemplo, convulsiones manifiestas) o trastornos relacionados con convulsiones análogas (por ejemplo, ciclo del humor, comportamiento impulsivo, comportamiento adictivo y similares) antes o en el momento de la administración.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

15

La figura 1 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar la dosis del TC en el número de neuronas en diferentes áreas del hipocampo contadas 14 días después de SE de li-pilo. Los valores expresan como el número de cuerpos celulares neuronales en cada área de interés $\pm$ S.E.M.

20

La figura 2 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar la dosis del TC en el número de neuronas en diferentes núcleos de las amígdalas contadas 14 días después de SE de li-pilo. Los valores se

expresan como el número de cuerpos celulares neuronales en cada área de interés $\pm$ S.E.M

La figura 3 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar las dosis del TC en el número de neuronas en diferentes núcleos del tálamo contadas 14 días después de SE de li-pilo. Los valores se expresan como el número de cuerpos celulares neuronales en cada área de interés $\pm$ S.E.M

La figura 4 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar las dosis del TC en el número de neuronas en diferentes áreas de la corteza contadas 14 días después de SE de li-pilo. Los valores se expresan como el número de cuerpos celulares neuronales en cada área de interés $\pm$ S.E.M.

La figura 5 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar las dosis del TC en la latencia a la primera convulsión espontánea. Los valores se expresan como la latencia media en días para cada grupo $\pm$ S.E.M.

La figura 6 es una gráfica que muestra los efectos de incrementar las dosis del TC en la frecuencia de convulsiones espontáneas video-registradas en un periodo de 4 semanas. Los valores se expresan como el número medio de convulsiones $\pm$ S.E.M. El total representa el número total de convulsiones observadas durante 4 semanas de video-registro y la media representa el número medio de convulsiones por semana. La prueba Anova

demonstró un efecto del tratamiento en el número total de convulsiones ($p=0.045$) y el número medio de convulsiones por semana ($p=0.045$)

La figura 7 muestra el número total de convulsiones video-registradas durante cuatro semanas trazadas de conformidad con la latencia a la primera convulsión espontánea (SL = latencia corta, LL = latencia larga) Los valores se expresan como el número medio de convulsiones para cada subgrupo $\pm$ S E M La prueba ANOVA no mostró ningún efecto importante del tratamiento.

La figura 8 muestra la correlación entre la latencia a la primera convulsión espontánea y el número total de convulsiones observadas durante las cuatro semanas siguientes

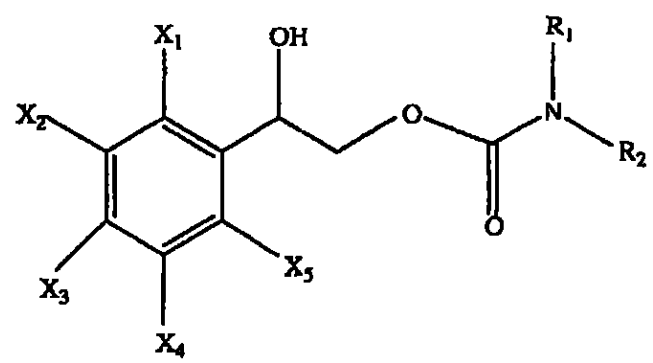
DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención proporciona métodos para utilizar 2-fenil-1,2-etanodiol monocarbomatos y dicarbomatos en el tratamiento y/o prevención de epileptogénesis, epilepsia y trastornos relacionados

Los compuestos de carbamato de la invención

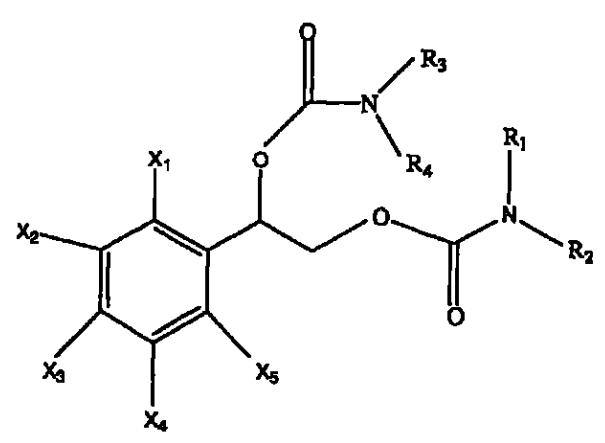
Los compuestos de carbamato representativos de conformidad con la presente invención incluyen aquellos que tienen la fórmula 1 o fórmula 2

5



Fórmula 1

10



Fórmula 2

15 en donde

R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de C_1 - C_4 , y X_1 , X_2 , X_3 , X_4 y X_5 son, independientemente, hidrógeno, flúor, cloro, bromita o yodo.

"Alquilo de C_1 - C_4 " como se utiliza en la presente se refiere a
 20 hidrocarburos alifáticos sustituidos o no sustituidos que tienen de 1 a 4 átomos de carbono. Específicamente incluidos dentro de la definición de "alquilo" están aquellos hidrocarburos alifáticos que están sustituidos

opcionalmente En una modalidad preferida de la presente invención, el alquilo de C₁-C₄ está no sustituido o sustituido con fenilo.

El término "fenilo", como se utiliza en la presente, si se utilizan solo o como parte de otro grupo, se define como un grupo de anillo
5 hidrocarburo aromático sustituido o no sustituido que tiene 6 átomos de carbono. Específicamente incluidos dentro de la definición de "fenilo" están aquellos grupos fenilo que están sustituidos opcionalmente Por ejemplo, en una modalidad preferida de la presente invención, el grupo "fenilo" está no sustituido o sustituido con halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino,
10 nitro o ciano

En una modalidad preferida de la presente invención, X₁ es flúor, cloro, bromo o yodo y X₂, X₃, X₄ y X₅ son hidrógeno

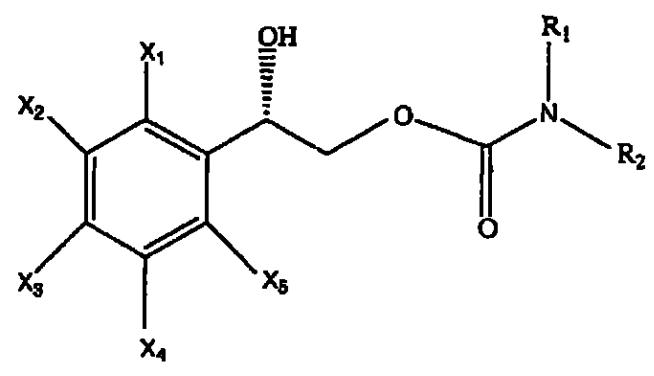
En otra modalidad preferida de la presente invención, X₁, X₂, X₃, X₄ y X₅ son independientemente, cloro o hidrógeno

15 En una modalidad preferida de la presente invención, R₁, R₂, R₃ y R₄ son todos hidrógeno

Debe entenderse que los sustituyentes y patrones de sustitución en los compuestos de la presente invención pueden seleccionarse por un experto en la técnica para proporcionar compuestos que sean químicamente
20 estables y que puedan sintetizarse fácilmente por técnicas conocidas en la técnica como también métodos proporcionados en la presente

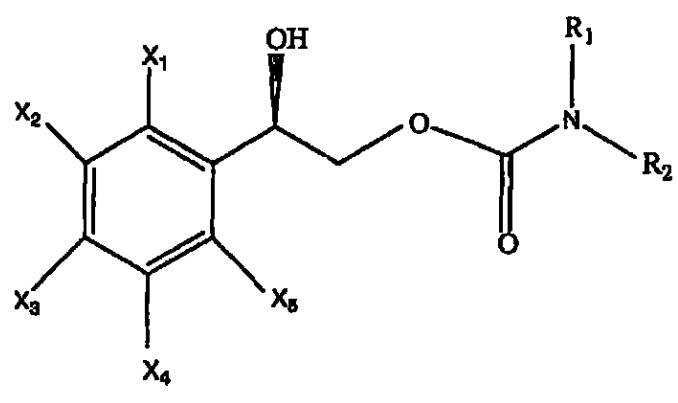
Los 2-fenil-1,2-etanodiol monocarbomatos y dicarbomatos representativos incluyen, por ejemplo, los siguientes compuestos

5



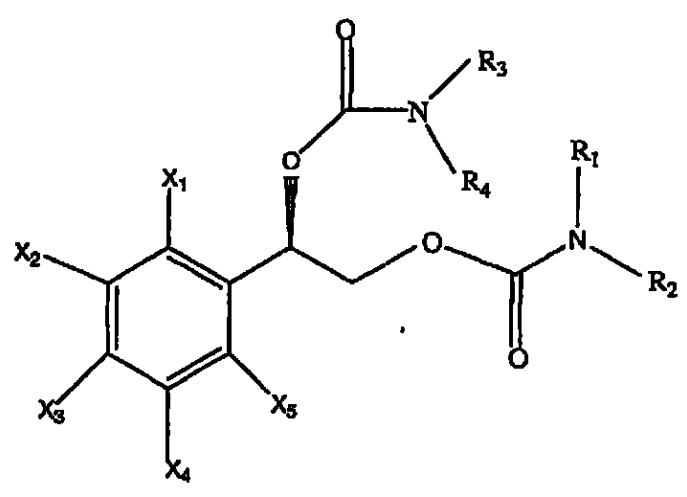
Fórmula 3

10



Fórmula 4

15

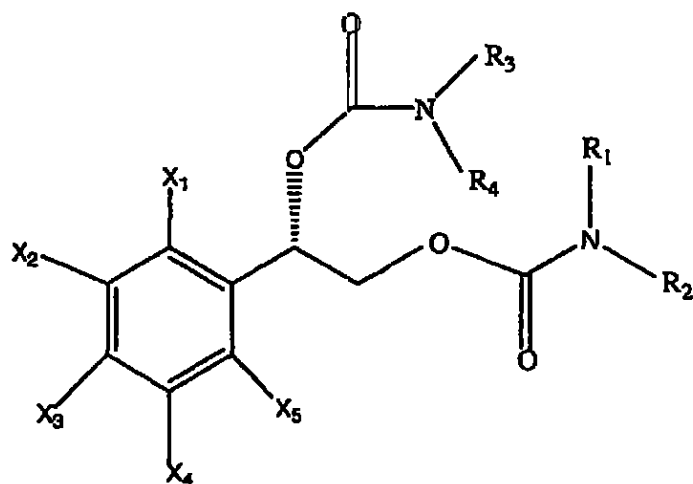


20

Fórmula 5

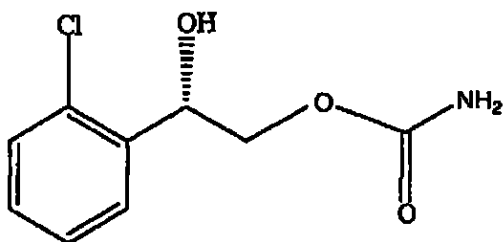
23

5



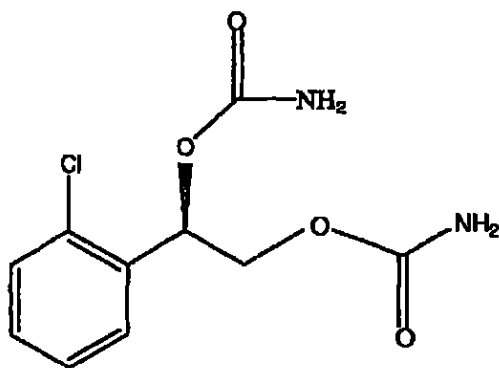
Fórmula 6

10



Fórmula 7

15



Fórmula 8

20

Métodos adecuados para sintetizar y purificar compuestos de carbamato, incluyendo enantiómeros de carbamato, utilizados en los métodos de la presente invención son bien conocidos por los expertos en la técnica

Por ejemplo, las formas enantioméricas puras y mezclas enantioméricas de 2-fenil-1,2-etanodiol monocarbomatos y dicarbomatos se describen en las patentes de Estados Unidos números 5,854,283, 5,698,588, y 6,103,759, cuyas descripciones se incorporan a la presente por referencia en su totalidad

5 La presente invención incluye el uso de enantiómeros aislados de fórmula 1 o fórmula 2

 En una modalidad preferida, una composición farmacéutica que comprende el S-enantiómero aislado de fórmula 1 se utiliza para tratar epileptogénesis o epilepsia en un sujeto

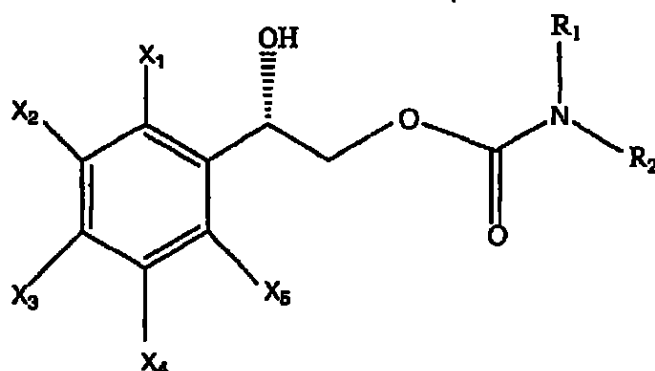
10 En otra modalidad preferida, una composición farmacéutica que comprende el R-enantiómero aislado de fórmula 2 se utiliza para tratar epileptogénesis o epilepsia en un sujeto

 En otra modalidad, una composición farmacéutica que comprende el S-enantiómero aislado de fórmula 1 y el R-enantiómero aislado de fórmula 2 puede utilizarse para tratar epileptogénesis o epilepsia en un sujeto

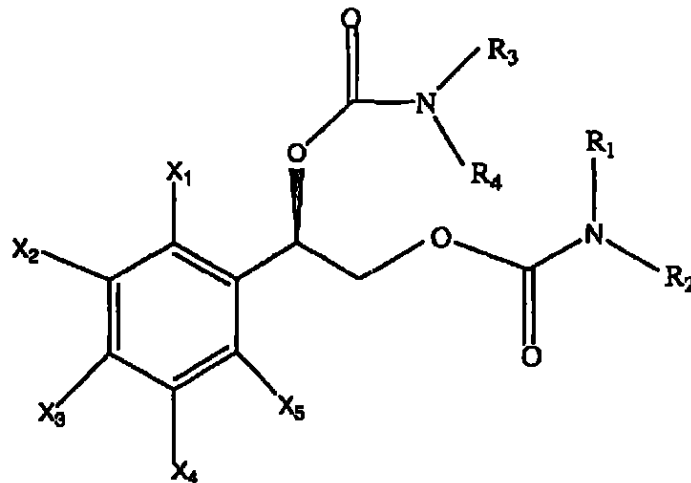
 La presente invención también incluye el uso de mezclas de enantiómeros de fórmula 1 o fórmula 2. En un aspecto de la presente invención, un enantiómero predominará. Un enantiómero que predomina en la mezcla es uno que está presente en la mezcla en una cantidad mayor a cualquier otro enantiómero presentes en la mezcla, por ejemplo, en una cantidad mayor al 50%. En un aspecto, un enantiómero predominará al grado de 90% o al grado de 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97% o 98% o mayor

En una modalidad preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de fórmula 1 es el S-enantiómero de fórmula 1. En otra modalidad preferida, el enantiómero que predomina en una composición que comprende un compuesto de fórmula 2 es el R-enantiómero de fórmula 2

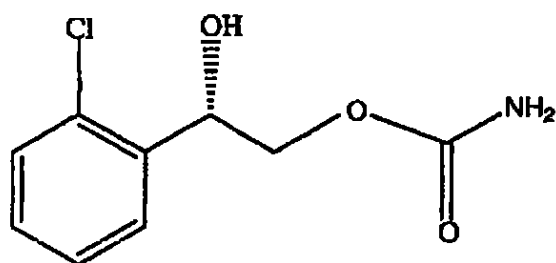
En una modalidad preferida de la presente invención, el enantiómero que está presente como el único enantiómero o como el enantiómero predominante en una composición de la presente invención se representa por la fórmula 3 o fórmula 5, en donde X_1 , X_2 , X_3 , X_4 , X_5 , R_1 , R_2 , R_3 , R_4 son como se definieron anteriormente o por la fórmula 7 o fórmula 8



Fórmula 3

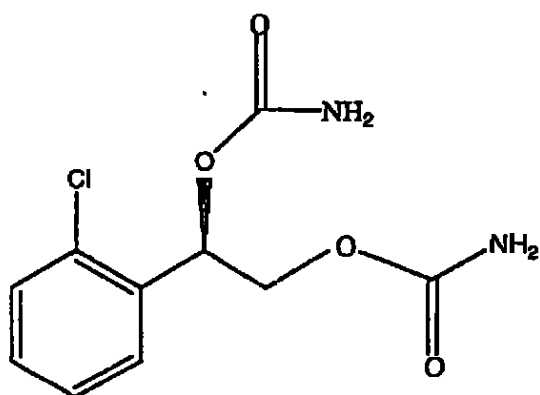


Fórmula 5



5

Fórmula 7



10

Fórmula 8

15 La presente invención proporciona métodos para utilizar enantiómeros y mezclas enantioméricas de compuestos representados por la fórmula 1 y fórmula 2 o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo

20 Un enantiómero de carbamato de fórmula 1 o fórmula 2 contiene un carbono quiral asimétrico en la posición bencílica, que es el carbono alifático adyacente al anillo fenilo

Un enantiómero que se aísla es uno que está sustancialmente libre del enantiómero correspondiente. De este modo, un enantiómero aislado

se refiere a un compuesto que se separa por medio de técnicas de separación o se prepara libre del enantiómero correspondiente "Sustancialmente libre", como se utiliza en la presente, significa que el compuesto se conforma de una proporción significativamente mayor de un enantiómero. En modalidades
5 preferidas, el compuesto incluye al menos alrededor de 90% en peso de un enantiómero preferido.

En otras modalidades de la invención, el compuesto incluye al menos aproximadamente 99% en peso de un enantiómero preferido. Los enantiómeros preferidos pueden aislarse de mezclas racémicas mediante
10 cualquier método conocido por los expertos en la técnica, incluyendo cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) y la formación y cristalización de sales quirales, o enantiómeros preferidos pueden prepararse mediante métodos descritos en la presente.

Los métodos para la preparación de enantiómeros preferidos
15 pueden ser conocidos por un experto en la técnica y se describen, por ejemplo, en Jacques, et al., Enantiomers, Racemates and Resolutions (Wiley Interscience, New York, 1981), Wilen, S H, et al., Tetrahedron 33 2725 (1977), Eliel, E.L. Stereochemistry of Carbon Compounds (McGraw-Hill, NY, 1962), and Wilen, S H Tables of Resolving Agents and Optical Resolutions p
20 268 (E L Eliel, Ed., Univ of Notre Dame Press, Notre Dame, IN 1972).

Adicionalmente, los compuestos de la presente invención pueden prepararse como se describe en la patente de Estados Unidos número 3,265,728 (cuya descripción se incorpora en la presente por referencia en su

totalidad y para todos los propósitos), 3,313,692 (cuya descripción se incorpora a la presente por referencia en su totalidad y para todos los propósitos), y en la patente de Estados Unidos previamente mencionada números 5,854,283, 5,698,588, y 6,103,759 (cuyas descripciones se incorporan a la presente por referencia en su totalidad y para todos los propósitos)

El tratamiento de epilepsia y epileptogénesis.

Los métodos, compuestos y composiciones de esta invención proporcionan tratamiento convencional efectivo para epilepsia y otros trastornos de convulsión. Los compuestos de carbamato de la invención son fármacos anti-epilépticos (AED) y de esta manera son capaces de suprimir y evitar las convulsiones que son sintomáticas de la epilepsia y otros trastornos de convulsiones y los síntomas de trastornos relacionados con convulsiones análogas. Además, al utilizar los métodos, compuestos y composiciones de esta invención, es posible suprimir, controlar y evitar el proceso de epileptogénesis que da como resultado el agravamiento, progreso clínico o resistencia incrementada al tratamiento de epilepsia de trastornos de convulsiones relacionadas o la iniciación de-novo de estos trastornos y sus síntomas como resultado de alguna forma de lesión o trauma al sistema nervioso.

De este modo, esta invención se refiere en parte, a métodos y composiciones útiles para el tratamiento y/o prevención de epilepsia y/o

trastornos relacionados con convulsiones análogas. Específicamente, en parte, la invención se refiere a métodos para evitar la aparición de crisis convulsivas o convulsiones que son una manifestación del proceso de enfermedad de epilepsia y/o síntomas relacionados con convulsiones análogas incluyendo, más no limitándose a, ciclo del humor en trastorno bipolar, síndromes de dolor, comportamiento impulsivo en trastornos del control de impulsos (ICD) y trastorno obsesivo-compulsivo (OCD), síndrome de migraña, y comportamiento adictivo y síntomas en trastornos de abuso de sustancias.

Específicamente, los métodos de esta invención permiten al médico tratar los síntomas de epilepsia, otros trastornos y/o síntomas de convulsiones de trastornos relacionados con convulsiones análogas mientras inhibe simultáneamente el proceso epileptogénico que es responsable del agravamiento, progreso, extensión o incremento a la resistencia al tratamiento del proceso de enfermedad subyacente. El método comprende, la administración profiláctica o terapéutica, a un sujeto en necesidad del mismo, de una cantidad efectiva de anti-epileptogénesis o dosis de un compuesto de carbamato de la invención al sujeto que trata simultáneamente y evita las convulsiones u otros síntomas del trastorno y, además, es capaz de detener, inhibir e invertir el proceso de epileptogénesis en el sujeto.

En ciertas modalidades, un sujeto o paciente en necesidad del tratamiento puede ser un sujeto que ya ha mostrando los síntomas de epilepsia, es decir, convulsiones o crisis convulsivas o que puede haber demostrado los síntomas de un trastorno relacionado con convulsiones.

análogas (por ejemplo, ciclo del humor, comportamiento impulsivo, comportamiento adictivo y similar) entes o en el momento de la administración

Por lo tanto, en un aspecto, la invención proporciona un método mejorado para tratar y evitar convulsiones y los síntomas de trastornos relacionados con convulsiones en un sujeto en necesidad del mismo. El método incluye el paso de administrar profiláctica o terapéuticamente al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato de la invención que trata o evita la aparición de convulsiones, crisis convulsivas o trastornos relacionados con convulsiones en el sujeto.

En otras modalidades, el sujeto o paciente en necesidad del tratamiento puede ser un sujeto que no ha presentado los síntomas de epilepsia, es decir, convulsiones o crisis convulsivas o los síntomas de un trastorno relacionado con convulsiones análogas antes del tiempo de administración. En esta modalidad, el sujeto o paciente se determinará en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones análogas al momento de la administración y sobre esta base se considerará un paciente que necesita al tratamiento con un AEGD. En este aspecto, la invención proporciona un método para detener, inhibir y revertir la epileptogénesis en un sujeto. El método incluye el paso de administrar profilácticamente o terapéuticamente el sujeto que lo necesita una cantidad profilácticamente o terapéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato

de la invención al sujeto que trata, previene, detiene, inhibe e invierte la epileptogénesis en el sujeto.

Al suprimir el proceso de epileptogénesis el desarrollo de un trastorno de convulsión o un trastorno relacionado puede evitarse en un sujeto
5 que ha sufrido alguna forma de lesión o daño en el sistema nervioso o quien de otra forma está en riesgo.

En consecuencia, la presente invención ofrece métodos para tratar, prevenir, detener, inhibir y revertir la epileptogénesis en un sujeto que lo necesita que comprende administrar al sujeto una cantidad profilácticamente o
10 terapéuticamente efectiva de una composición que comprende por lo menos un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2

Por ello, en algunas modalidades, el sujeto en necesidad de tratamiento con un AEGD es un individuo que no ha mostrado los síntomas de epilepsia (por ejemplo convulsiones) o un trastorno análogo relacionado con
15 convulsiones (por ejemplo alteración del humor, comportamiento impulsivo, comportamiento adictivo y similares) antes o al momento de la administración pero que sin embargo puede ser el sujeto que necesita el tratamiento con un AEGD por las razones discutidas a continuación.

En ciertas modalidades, un sujeto o paciente que necesita el
20 tratamiento con un AEGD puede ser un sujeto quien no ha mostrado los síntomas de epilepsia, es decir, convulsiones o crisis convulsivas pero que puede haber mostrado los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsiones previo al tiempo de administración.

Epilepsia

El término epilepsia se refiere a un trastorno de la función cerebral caracterizado por la ocurrencia periódica e impredecible de convulsiones (ver, The Treatment of Epilepsy. Principles & Practice, Third Edition, Elaine Wyllie, M.D Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th edition, 1996 (ambas referencias incorporadas mediante referencia en la presente)

Los ataques que ocurren sin provocación evidente se clasifican como epilépticos. La epilepsia puede ser idiópática o puede relacionarse con algún tipo de lesión, malformación o daño al sistema nervioso central en cualquier etapa de la vida. Típicamente se considera que un sujeto sufre de epilepsia al experimentar dos o más convulsiones que ocurran con más de 24 horas de separación.

Clínicamente una convulsión epiléptica resulta de una descarga eléctrica repentina y anormal que se origina a partir de una colección de neuronas interconectadas en el cerebro o en cualquier otra parte del sistema nervioso. Dependiendo del tipo de epilepsia involucrada, la actividad de células nerviosas resultante puede manifestarse por una amplia variedad de síntomas clínicos como movimientos motores incontrolables, cambios en el nivel de conciencia en el paciente y similares. La epilepsia y las convulsiones epilépticas y sus síndromes pueden clasificarse en una variedad de formas (ver The Treatment of Epilepsy. Principles & Practice, Third Edition, Elaine

Wyllie, M.D. Editor, Lippincott Williams & Wilkins, 2001) Sin embargo, como se utilizan en la presente los términos "epilepsia, "convulsiones epilépticas" y "síndromes epilépticos" pretenden incluir todos los tipos conocidos de convulsiones epilépticas y síndromes incluyendo convulsiones parciales, incluyendo convulsiones simples, complejas y parciales que evolucionan a crisis convulsivas tónicas-clónicas generalizadas y convulsiones generalizadas, tanto convulsivos como no convulsivos y convulsiones epilépticas no clasificadas

10 El proceso epileptogénico

El proceso epileptogénico generalmente consiste en dos fases. La primera etapa epileptogénica se conoce como el insulto inicial o etapa de lesión. El insulto o lesión inicial comúnmente es una lesión que daña el cerebro ocasionada por una o más de una multitud de factores posibles incluyendo, por ejemplo, lesión traumática al cerebro, incluyendo trauma no penetrante y penetrante o un procedimiento neuroquirúrgico; infección del CNS, como, por ejemplo, meningitis bacteriana, encefalitis viral, absceso cerebral bacterial o neurocisticercosis), enfermedad cerebrovascular (por ejemplo apoplejía o tumor cerebral incluyendo, por ejemplo gliomas malignos), neurocirugía (por ejemplo craneotomía) y estado epiléptico

En algunos casos, el insulto inicial será un resultado de problemas de desarrollo antes del nacimiento (como, sin restricción, asfixia al nacer, traumatismo intracraneal durante el nacimiento, alteraciones

metabólicas o malformaciones congénitas del cerebro) o como resultado de determinantes genéticos

La segunda etapa epileptogénica se le conoce como la etapa de latencia. Los métodos de la presente invención incluyen la administración profiláctica o terapéutica de un compuesto de carbamato de la presente invención en ya sea la primera o segunda etapa epileptogénica o antes de estas etapas para tratar, inhibir, prevenir, detener o revertir el desarrollo posterior de la epilepsia u otro trastorno análogo relacionado con convulsiones en un sujeto que lo necesite.

La segunda etapa epileptogénica además incluye un proceso de reestructuración neuronal, que está caracterizado por convulsiones recurrentes (por ejemplo epilepsia sintomática) o por síntomas que se muestran en trastornos análogos relacionados con convulsiones. El proceso epileptogénico también puede observarse entre personas que sufren actualmente de epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones. Las convulsiones experimentadas por personas que sufren de epilepsia son en sí epileptogénicas en el sentido que tienden a hacer la ocurrencia de convulsiones subsecuentes más probables o extender o el área del tejido nervioso que está sujeto a la actividad de convulsiones o hacer el trastorno de convulsiones más resistente al tratamiento. Las consecuencias de este proceso, para un paciente que tiene un trastorno de convulsiones, es que las convulsiones tienden a hacerse más frecuentes y más severas y frecuentemente más resistentes al tratamiento con AED convencionales.

De manera similar, la respuesta relacionada similar a convulsión en trastornos neurológicos o psiquiátricos análogos a la epilepsia pueden hacerse cada vez más severos al paso del tiempo o resistentes al tratamiento a medida que el trastorno madura. Los métodos y compuestos de la presente invención pretenden utilizarse para tratar, prevenir, detener, inhibir o revertir el proceso de epileptogénesis en tales trastornos neurológicos o psiquiátricos análogos relacionados con convulsiones así como en epilepsia y otros trastornos de convulsiones.

En ciertas modalidades, la epileptogénesis de fase 1 puede iniciarse mediante factores distintos a los enlistados arriba, como mediante la ingestión de compuestos con potencial epileptogénico, por ejemplo medicamentos psicotrópicos como, por ejemplo antidepresivos tricíclicos, clozapina y litio y similares. Los métodos y compuestos de la presente invención también pretenden tratar, prevenir, detener, inhibir o revertir el desarrollo de epileptogénesis que se ha iniciado mediante factores que tienden a incrementar el potencial para un sujeto de hacerse epileptogénico.

Por ello, al tratar la epileptogénesis, los métodos de la invención pueden impedir el desarrollo de convulsiones, particularmente convulsiones epilépticas. Tales métodos por ello pueden utilizarse para tratar y prevenir la epilepsia y convulsiones epilépticas, reducir el riesgo de desarrollar la epilepsia, detener el desarrollo de la epilepsia (en particular el desarrollo de colecciones de neuronas que son la fuente o son susceptibles a convulsiones ictogénicas), inhibir el desarrollo o maduración de la epilepsia (en particular el

desarrollo de zonas epileptogénicas y focos epileptogénicos), reducir la severidad de la epilepsia en un sujeto y revertir el proceso de epileptogénesis en epilepsia.

Adicionalmente, al tratar, prevenir, inhibir, detener o revertir la epileptogénesis de conformidad con los métodos de la presente invención, el desarrollo o avances de trastornos neurológicos y/o psiquiátricos análogos cuya teología se basa parcial o totalmente en un mecanismo de acción similar a ataque serán tratados, prevenidos, inhibidos, detenidos o invertidos

En algunas modalidades los métodos de la presente invención se utilizarán convenientemente para tratar a un paciente quien no esta sufriendo o no se sabe si está sufriendo de una condición que se conoce en la técnica para tratarse efectivamente con medicamentos antiepilépticos o anticonvulsivos (AED) conocidos en la actualidad. Estas condiciones incluyen sin restricción trastornos análogos relacionados con convulsiones. En estos casos la decisión de utilizar lo métodos y compuestos de la presente invención se haría con base en determinar si el paciente es un "paciente que necesita tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (AEGD)" tal como se determina el término arriba

En algunas modalidades esta invención promociona métodos y compuestos útiles para tratamiento y/o prevención de convulsiones en pacientes con epilepsia u otros trastornos de convulsión y/o síntomas análogos en trastornos relacionados con convulsiones, inhibiendo simultáneamente el proceso de epileptogénesis y con ello previniendo la

ampliación o empeoramiento del proceso de enfermedad subyacente o el reclutamiento mediante el proceso de epiletónesis de tejido nervioso no propenso a convulsiones.

Así, en algunas modalidades la invención proporciona métodos para prevenir la ocurrencia de las crisis convulsivas o convulsiones que son una manifestación de proceso de enfermedad de la epilepsia u otros trastornos de convulsiones y/o síntomas análogos relacionados con convulsiones incluyendo, sin restricción, alteración de humor en trastorno bipolar, síndrome de dolor, comportamiento impulsivo en trastorno de control de impulso obsesivo (ICD), dolores de cabeza de migraña y comportamiento adictivo en trastornos de abuso de sustancias. El método comprende la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de uno o más de los enantiómeros de un compuesto de fórmula 1 o fórmula 2, o una mezcla de dos enantiómeros o una sal farmacéuticamente aceptable o éster de la misma, en agregado coloidal con un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable, a un sujeto que necesita el tratamiento. Así, las composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos un compuesto que tiene fórmula 1 o fórmula 2 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables puedan administrarse a un sujeto que lo necesita.

En algunas modalidades esta invención proporciona métodos para tratar, prevenir, revertir, detener o inhibir la epileptogénesis. En ciertas modalidades, estos métodos comprenden administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto carbamato a un paciente quien no

ha desarrollado epilepsia o cualquier tipo de trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones pero quien puede estar en un grupo de alto riesgo para el desarrollo de convulsiones o un trastorno análogo relacionado con convulsiones debido a lesión o traumatismo al sistema nervioso que haya ocurrido incluyendo sin restricción lesión en la cabeza o apoplejía o lo que pueda ocurrir en el futuro, incluyendo sin restricción procedimientos neuroquirúrgicos planeados o debido a alguna predisposición conocida ya sea bioquímica o genética o el hallazgo de un biomarcador verificado de uno o más de estos trastornos

10 Así, en algunas modalidades, los métodos y composiciones de la presente invención están dirigidos a tratar epileptogénesis en un sujeto quien está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno relacionado con convulsiones o trastornos análogos relacionados con convulsiones pero que no tiene epilepsia o evidencia clínica de convulsiones.

15 Un sujeto quien está en riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones pero quien no tiene epilepsia u otro trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones puede ser un sujeto que no ha sido diagnosticado con epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones pero quien están en
20 mayor riesgo que la población en general para desarrollar epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones. Este "mayor riesgo" puede determinarse mediante reconocimiento de cualquier factor en el examen o pruebas físicas a un sujeto, o al historial médico de su familia, que

indique un riesgo mayor al promedio para desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones. Por ello esta determinación de que un paciente puede estar en un "mayor riesgo" mediante cualquier medio disponible puede utilizarse para determinar si el paciente debe tratarse con los
5 métodos de la presente invención

Pacientes quienes están en mayor riesgo también podrían incluir sin restricción aquellos quienes no han sufrido daño o lesión a su sistema nervioso central pero que tienen una alta probabilidad de tal daño o lesión ya sea por su condición médica o su entorno. Esto incluiría, pero sin restricción,
10 pacientes con historial de ataques isquémicos transitorios (TIA) o estenosis arterial de carótida conocida o simplemente arterioesclerosis significativa conocida, así como pacientes que está a punto de someterse a un procedimiento neuroquirúrgico. Adicionalmente, los individuos propensos a sufrir daño neurológico debido a lesiones por guerra o deportes se les podría
15 administrar profilácticamente compuestos de la invención, esto incluiría soldados en combate o atletas en deportes por contacto violentos como el boxeo.

En consecuencia, en una modalidad de ejemplo, los sujetos que pueden beneficiarse del tratamiento mediante los métodos y compuestos de
20 esta invención pueden identificarse utilizando métodos de selección aceptados para determinar los factores de riesgo asociados con la epileptogénesis, epilepsia u otros trastornos de ataques o un trastorno análogo relacionado con convulsiones

Una determinación que el sujeto tiene, o puede estar en riesgo de desarrollar epilepsias, otro trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones también incluiría, por ejemplo, una evaluación médica que incluya un historial completo, una examinación física y una serie de pruebas sanguíneas relevantes. También puede incluir un electroencefalograma (EEG), tomografía por computadora (CT), generación de imágenes por resonancia magnética (MRI) o tomografía por emisión de positrones (PET). Una determinación de un mayor riesgo de desarrollar epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones puede también hacerse mediante pruebas genéticas, incluyendo perfiles de expresión génica o técnicas proteómicas (ver Schmidt, D. Rogawski, M. A. *Epilepsy Research* 50, 71-78 (2002), y Loscher, W., Schmidt D. *Epilepsy Research* 50, 3-16 (2002)).

Estos métodos de selección incluyen, por ejemplo, metodologías médicas convencionales para determinar factores de riesgo que pueden asociarse con epileptogénesis incluyendo, sin restricción, por ejemplo, trauma a la cabeza, ya sea cerrado o penetrante, procedimientos neuroquirúrgicos, infecciones del CNS, bacterianas o virales, neuralgia trigémina, enfermedad cerebrovascular, incluyendo sin restricción apoplejía o un historial de TIA, tumores cerebrales, edemas cerebrales, cisticercosis, porfiria, encefalopatía metabólica, abstinencia o fármacos incluyendo sin restricción abstinencia al alcohol o sedante-hipnótica, historial perinatal anormal incluyendo anoxia al nacer o lesión al nacer de cualquier tipo, parálisis cerebral, discapacidades de

aprendizaje, hiperactividad, historial de crisis convulsivas febriles, historial de estado epiléptico, historial familiar de epilepsia o cualquier trastorno relacionado con convulsión, enfermedad inflamatoria del cerebro o vasos sanguíneos incluyendo lupus, intoxicación por fármacos, ya sea directa o por transferencia de la placenta, incluyendo sin restricción cocaína y toxicidad por metanfetamina, consanguinidad parental y tratamiento con medicamentos que disminuyen el umbral de convulsión incluyendo medicamentos cicotrópicos como antidepresivos o medicamentos antipsicóticos

En algunas modalidades los compuestos de la presente invención podrían ser utilizados para la fabricación de un medicamento con el propósito de tratar a un paciente que necesita el tratamiento con un fármaco antiepileptógeno (AEGD). Esto incluirá la fabricación de un medicamento con el propósito de tratar a un paciente que en actualmente tuvo o estaba en riesgo de desarrollar epilepsia, un trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones o convulsión relacionada con epilepsia como un fenómeno neurológico o un trastorno relacionado con convulsión, como se definen arriba, o cualquier trastorno en el cual la condición o prognosis clínica actual del paciente podría beneficiarse de la supresión o inhibición del proceso de epileptogénesis para prevenir la extensión, empeoramiento o mayor resistencia al tratamiento de cualquier trastorno neurológico o psiquiátrico

La determinación de cuáles pacientes pueden beneficiarse del tratamiento con un AEGD en pacientes que no tienen signos o síntomas

clínicos de epilepsia u otro trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones puede basarse en una variedad de "marcadores indirectos" o "biomarcadores" Tales biomarcadores incluirán sin restricción perfiles de expresión génica o de proteína en tejido, sangre o CSF o la presencia de marcadores genéticos como PNS

Como se utiliza en la presente, los términos "marcador indirecto" y "biomarcador" se utilizan intercambiabilmente y se refieren a cualquier indicador o marcador anatómico, bioquímico, estructural, eléctrico, genético o químico que pueda relacionarse confiablemente con la resistencia actual o futura de ese rollo de epilepsia o de un trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones En algunos casos las técnicas de generación de imágenes cerebrales, como tomografía por computadora (CT), generación imágenes por resonancia magnética (MRI) o tomografía de emisión de positrones (PET) u otras técnicas de generación de imagen neurológicas pueden utilizarse para determinar si un sujeto está en riesgo de desarrollar uno de los trastornos anteriores

Ejemplos de biomarcadores adecuados para los métodos de esta invención incluyen, sin restricción: la determinación por MRI, CT u otras técnicas de generación de imágenes, de esclerosis, atrofia o pérdida de volumen en el hipocampo o en presencia de esclerosis temporal mesial (MTS) o patología anatómica relevante similar; la detección en la sangre, suero o tejidos del paciente de una especie molecular como una proteína u otro biomarcador bioquímico, por ejemplo niveles elevados de factor neurotrófico

ciliar (CNTF) o niveles elevados en suero de un producto de degradación neuronal, u otra evidencia a partir de marcadores indirectos o biomarcadores que el paciente necesite como tratamiento con un fármaco antiepileptogénico, por ejemplo un EEG que sugiera un trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, una convulsión relacionada con epilepsia como un fenómeno neurológico un trastorno relacionado con convulsión

Se espera que muchos otro biomarcadores como tales que utilicen una amplia variedad de técnicas de detección se desarrollarán a futuro

10 Se pretende que cualquier marcador indicador tal que muestre la existencia o desarrollo posible a futuro de un trastorno de convulsión, epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, como se utiliza este último término en la presente, puede utilizarse en los métodos de esta invención para determinar la necesidad de tratamiento con las composiciones y métodos de

15 está invención

Para trastornos psiquiátricos que puedan ser "trastornos análogos relacionados con convulsiones", por ejemplo trastorno bipolar, trastornos de control por impulsos, trastornos por abusos de sustancias, etc , las pruebas anteriores también pueden incluir un examen de estado presente,

20 un historial familiar y un historial detallado del transcurso de los síntomas del paciente como síntomas de trastornos del humor y/o síntomas sicóticos al paso del tiempo y en relación con otro tratamientos que el paciente pueda haber recibido al paso del tiempo, por ejemplo un historial psiquiátrico

detallado o historia personal. Estos y otros métodos especializados y rutinarios permiten al médico seleccionar pacientes que necesiten terapia utilizando los métodos y composiciones de esta invención.

En algunas modalidades de la presente invención, los
5 compuestos de carbamato adecuados para uso en la puesta en práctica de esta invención se administrarán ya sea individualmente o concomitantemente con por lo menos uno o más compuestos o agentes terapéuticos, por ejemplo con otros fármacos antiepilépticos, fármacos anticonvulsivos o fármacos neuroprotectores o terapia electroconvulsiva (ECT). En estas modalidades la
10 presente invención proporciona métodos y composiciones para tratar, prevenir o revertir la epileptogénesis y epilepsia u otro trastorno de convulsión o trastorno análogo relacionado con convulsiones en un paciente. El método incluye el paso de administrar un paciente que necesite el tratamiento una cantidad efectiva de uno de los compuestos de carbamato descritos aquí en
15 combinación con una cantidad efectiva de uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos que tengan la capacidad de tratar o prevenir la epileptogénesis o la capacidad de aumentar los efectos antiepilépticos, anticonvulsivos o neuroprotectores de los compuestos de la invención.

Como se utiliza en la presente el término "administración
20 concomitante" o "administración en combinación" de un compuesto, agente terapéutico o fármaco conocido con un compuesto de la presente invención quiere decir administración del fármaco y el uno o más compuestos en un momento tal que tanto el fármaco conocido como el compuesto tendrán

un efecto terapéutico. En algunos casos el efecto terapéutico será sinérgico. Tal administración concomitante puede involucrar la administración concurrente (es decir al mismo tiempo), previo a o después del fármaco respecto a la administración de un compuesto de la presente invención. Un experto en la técnica no tendrá dificultad en determinar el tiempo apropiado, 5 secuencia y dosificaciones de administración para fármacos y composiciones en particular de la presente invención.

El dicho uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos pueden seleccionarse de compuestos que tengan una o más de las siguientes 10 propiedades: actividad antioxidante; actividad antagonista del receptor de NMDA; aumento de la inhibición de GABA endógena; actividad del inhibidor NO sintasa, habilidad de unión a hierro, por ejemplo un quelatador de hierro, la habilidad de unión a calcio, por ejemplo un quelatador de Ca (II), la capacidad de unión a zinc, por ejemplo, un quelatador de Zn (II), la habilidad 15 de bloquear efectivamente canales de ión de sodio o calcio, o abrir canales de ión de potasio o cloro en el CNS de un paciente, incluyendo AED conocidos o son agentes terapéuticos útiles en el tratamiento del abuso y adicción a sustancias, incluyendo sin restricción metadona, disulfiram, bupropiona, antipsicóticos, antidepresivos, benzodiazepinas, buspirona, naloxona o 20 naltrexona.

En algunas modalidades preferidas el uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos antagonizarían receptores de NMDA al unirse a los receptores de NMDA (por ejemplo mediante unión al sitio de unión

a glicina de los receptores de NMDA) y/o el agente aumentaría la inhibición de GABA al disminuir la recaptación de GABA glial

Además el dicho uno o más otros compuestos o agentes terapéuticos puede ser cualquier agente conocido que suprima la actividad de convulsión incluso si ese compuesto no se sabe inhibe epileptogénesis. Tales agentes incluyen sin restricción cualquier AED o anticonvulsivo efectivo conocido por un experto en la técnica o que se descubre en el futuro, por ejemplo agentes adecuados incluyen, sin restricción, carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, primidona, retigabina, talampanel, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida, benzodiazepinas, barbituratos o hipnóticos sedativos.

En algunas modalidades de la presente invención el tratamiento se dirigirá a pacientes quienes tuvieron epilepsia o una convulsión relacionada con epilepsia como fenómeno neurológico o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, como se define arriba, y al aprovechar la capacidad de los compuestos de la presente invención para revertir la epileptogénesis permitiría la reducción gradual en las dosificaciones de medicamento de mantenimiento o intensidad de tratamiento requerido para controlar las manifestaciones clínicas de la epilepsia del paciente o fenómeno neurológico similar a convulsión relacionada con epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones como se define arriba.

Por ello, ya que el tratamiento con los métodos y composiciones de la invención produjeron mejora en el trastorno subyacente, el paciente podría abstenerse de su medicamento de mantenimiento incluyendo sin restricción los compuestos de la presente invención en sí si están siendo
5 utilizados como terapia única. Así, un paciente con epilepsia en una terapia de mantenimiento de un AED convencional podría abstenerse de AED después del tratamiento con uno o más de los compuestos de la presente invención si hubieran invertido el trastorno epiléptico subyacente. Adicionalmente, un paciente con un fenómeno neurológico similar a convulsión relacionada con
10 epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones, como se define arriba, incluyendo sin restricción, por ejemplo, trastorno bipolar, podría disminuirse de sus medicamentos de mantenimiento, por ejemplo carbonato de litio, carbamacepina, ácido valproico u otros medicamentos como tratamiento con uno o más de los dichos métodos y composiciones avanzados.
15 Igualmente si una o más de las dichas composiciones se estuvieron utilizando como una terapia única la dosis de este compuesto podría reducirse al paso del tiempo.

Un experto en la técnica podría determinar qué tan rápido realizar la disminución con base en señales y síntomas clínicos incluyendo
20 EEG, convulsiones recurrentes u otros biomarcadores apropiados del trastorno subyacente.

Definiciones

Como se utiliza en la presente, el término "epileptogénesis" quiere decir los procesos o cambios bioquímicos, genéticos, histológicos u otros procesos estructurales o funcionales que hacen al tejido nervioso, incluyendo al sistema nervioso central (CNS) susceptible a convulsiones recurrentes espontáneas. Adicionalmente, el término "epileptogénesis" también se utiliza en la presente en un sentido más amplio para referirse a los cambios y procesos que contribuyen a la progresión clínica observada en pacientes con epilepsia u otro trastorno de convulsiones o un trastorno análogo relacionado con convulsiones incluyendo sin restricción el empeoramiento o avance del trastorno y sus síntomas o el desarrollo "farmacorresistencia", en donde el trastorno se hace más difícil de tratar como resultado de cambios neurobiológicos que resultan en una menor sensibilidad al fármaco o el reclutamiento por el proceso de epileptogénesis de tejido nervioso propenso a convulsiones.

Además, el término "epileptogénesis" se utiliza en la presente en el sentido más amplio posible para referirse a los fenómenos similares de empeoramiento progresivo a paso del tiempo de los signos y síntomas de trastornos aparentemente no epilépticos, incluyendo trastornos psiquiátricos cuya etiología parece estar relacionada con convulsiones. Esto pretende incluir, sin restricción, el empeoramiento o avance de, por ejemplo trastorno bipolar al paso del tiempo o como resultado de la exposición a antidepresivos u otros fármacos, como lo demuestra un mayor índice de retención, mayor severidad de los episodios, síntomas sicóticos que aumenten severamente y

una menor respuesta al tratamiento, etc., trastornos de control por impulso, trastornos sucesivos compulsivos, comportamiento aditivo en trastornos de abuso de sustancias, síntomas en ciertos trastornos de la personalidad, comportamiento impulsivo adhesivo en trastornos neurodegenerativos o

5 relacionados

El término "inhibición de epileptogénesis", como se utiliza en la presente, se refiere a prevenir, disminuir, detener o revertir el proceso de epileptogénesis

El término "agente o fármaco antiepileptogénico" (AEGD), como

10 se utiliza en la presente, se refiere a un agente que es capaz de inhibir la epileptogénesis cuando el agente se administra a un sujeto que lo necesita

El término "trastorno convulsivo", como se utiliza en la presente, se refiere a un trastorno en un sujeto en el cual el sujeto sufre de crisis convulsivas, por ejemplo crisis convulsivas debido a convulsión epiléptica. Los

15 trastornos convulsivos incluyen, sin restricción, crisis convulsivas de epilepsia y no epilépticas, por ejemplo crisis convulsivas debido a la administración de un agente convulsivo o toxinas al sujeto.

Como se utiliza en la presente, los términos "trastornos análogos relacionados con convulsiones" o "fenómeno neurológico similar a convulsión

20 relacionada con epilepsia" se refieren a un trastorno neurológico o a un trastorno psiquiátrico que puede mostrar escasa o nula actividad de convulsión pero que aún así se cree son total o parcial al resultado de un mecanismo similar a convulsión o neural relacionado y que frecuentemente

son tratables con AED. Ejemplos de trastornos análogos relacionados con convulsiones incluyen, sin restricción, trastorno bipolar, trastorno esquizoefectivo, trastornos sicóticos, trastornos de control por impulso y el espectro de enfermedades de control por impulso relacionados, trastornos de la alimentación como bulimia o anorexia nerviosa, trastorno obsesivo compulsivo (OCD), comportamiento aditivo e impulso en trastornos por abuso de sustancias y los cambios de personalidad y comportamiento que se presentan pacientes con epilepsia del lóbulo temporal o en ciertos trastornos de personalidad primarios

10 Como se utiliza en la presente, el término "sujeto" o "paciente" incluye un ser humano que aún no ha mostrado los síntomas de epilepsia o trastornos análogos relacionados con convulsiones pero que puede estar en un grupo de alto riesgo

 Como se utiliza en la presente, el término "un sujeto en
15 necesidad de tratamiento con un AEGD" podría incluir un individuo que no tenga epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsiones pero que puede estar en un grupo de alto riesgo para el desarrollo de convulsiones o un trastorno relacionado con convulsión debido a lesión o traumatismo al sistema nervioso central (CNS) o al sistema nervioso periférico (PNS). Un individuo o
20 paciente se considera en alto riesgo para el desarrollo de tales convulsiones o trastornos relacionados con convulsiones debido a la lesión o traumatismo al CNS o PNS, debido a cierta predisposición bioquímica o genética conocida hacia la epilepsia o al trastorno análogo relacionado con convulsiones, o

porque un biomarcador verificado o marcador indirecto de uno o más de estos trastornos ha sido descubierto

El término "un sujeto en necesidad de tratamiento con un AEGD" también incluye a cualquier individuo cuya condición clínica o pronóstico se beneficiaría del tratamiento con un AEGD. Esto incluiría, sin restricción, cualquier individuo determinado como en riesgo elevado de desarrollar epilepsia, un trastorno de convulsión o un trastorno análogo relacionado con convulsiones o fenómeno neurológicos similar a convulsión relacionada con epilepsia o trastorno relacionado con convulsión como se define arriba, debido a cualquier factor de predisposición. Factores de predisposición incluyen, sin restricción, lesión o traumatismo de cualquier tipo al CNS o PNS, infecciones del CNS, por ejemplo meningitis o encefalitis, anoxia; apoplejía, es decir accidentes cerebro-vasculares (CVA), enfermedades autoinmunes que afectan el CNS, por ejemplo lupus, lesiones al nacer, por ejemplo asfixia perinatal; paro cardíaco; procedimientos quirúrgicos vasculares terapéuticos o de diagnóstico, por ejemplo endarterectomía de la carótida o angiografía cerebral, cirugía de bypass cardíaco, traumatismo de médula espinal; hipotensión, lesión al CNS a partir de émbolos, hiper o hipo perfusión del CNS; hipoxia que afecta al CNS, predisposición genética conocida a trastornos conocidos que responden a CNS; lesiones que ocupan espacio del CNS; tumores cerebrales, por ejemplo glioblastomas; sangrado o hemorragia en o que rodee al CNS, por ejemplo sangrados intracerebrales o hematomas subdurales; edema cerebral, crisis convulsivas febriles, hipertermia,

exposición a agentes tóxicos o venenosos, intoxicación por drogas, por ejemplo cocaína, historial familiar de trastornos de convulsiones o trastorno análogo relacionado con convulsiones, historial de estado epiléptico, tratamiento actual con medicamentos que disminuyen el umbral de convulsión, por ejemplo carbonato de litio, toraxina o clozapina, evidencia de marcadores indirectos o biomarcadores que el paciente necesita en tratamiento con un fármaco anti-epileptogénico, por ejemplo escaneo MRI que muestre esclerosis hipocampal u otra patología de CNS, elevados niveles de suero de productos de degradación neuronal.

Adicionalmente, el término "un sujeto que necesita el tratamiento con un AEGD" también se referiría a cualquier individuo con un historial de o quien actualmente tiene epilepsia, un trastorno de convulsión o un fenómeno neurológico similar a convulsión relacionado con epilepsia análogo, o trastorno relacionado con convulsión, como se definen arriba, o cualquier trastorno en el cual la condición clínica actual del paciente o su prognosis que podrá beneficiarse de la supresión o inhibición del proceso de epileptogénesis para prevenir la extensión, avance, empeoramiento o mayor resistencia o tratamiento de cualquier trastorno neurológico o psiquiátrico

Como se utiliza en la presente, a menos que se observe lo contrario, el término "epilepsia" querrá decir cualquier trastorno en el cual un sujeto (preferiblemente un adulto, menor o infante humano) experimenta una o más convulsiones y/o temores. Ejemplos adecuados sin restricción, epilepsia, (incluyendo sin restricción, epilepsias relacionadas con ubicación, epilepsias

generalizadas, epilepsias con convulsiones tanto generalizadas como locales y similares), convulsiones como una complicación de una enfermedad o condición (como convulsiones asociadas con encefalopatía, fenilcetonuria, enfermedad de Gaucher juvenil, epilepsia mioclónica progresiva de Lundborg, apoplejía, trauma a la cabeza, estrés, cambios hormonales, uso o abstinencia a fármacos, uso o abstinencia de alcohol, pérdida del sueño y similares) y similares. El término pretende referirse al trastorno clínico sin importar el tipo de convulsión, origen de la convulsión, avance de la convulsión o causa o etiología subyacente.

10 El término "fármaco antiepiléptico" (AED) se utilizará intercambiablemente con el término "agente anticonvulsivo" y como se utiliza en la presente, ambos términos se refieren a un agente capaz de tratar, inhibir o provenir la actividad de convulsión o ictogénesis cuando el agente se administra a un sujeto o paciente.

15 Como se utiliza en la presente, el término "un sujeto que necesita tratamiento con un AED" incluiría una persona que se sepa tiene la epilepsia o ha sufrido convulsiones repentinas o crisis convulsivas o ha mostrado los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsiones sin importar la etiología de estos síntomas.

20 Como se utiliza en la presente, "halógeno" querrá decir cloro, bromo, flúor y yodo.

Como se utiliza en la presente, el término "alquilo" ya sea utilizado sólo o como parte de un grupo sustituyente, incluye cadena rectas y

ramificadas Por ejemplo, los radicales alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, pentilo y similares A menos que se indique lo contrario, "alquilo de C₁₋₄" quiere decir una composición de cadena de carbono de 1-4 átomos de carbono

5 Cuando un grupo particular es "sustituido" (por ejemplo alquilo, fenilo, arilo, heteroalquilo, heteroarilo, ese grupo puede tener uno o más sustituyentes, preferiblemente de 1 a 5 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 3 sustituyentes, más preferiblemente de 1 a 2 sustituyentes, independientemente seleccionados de la lista de sustituyentes.

10 Con referencia a los sustituyentes, el término "independientemente" quiere decir que cuando más de uno de tres sustituyentes es posible, tales sustituyentes pueden ser los mismos o diferentes unos de otros

 Para proporcionar una descripción más concisa, algunas de las

15 expresiones cuantitativas que se dan en la presente no califican con el término "alrededor" Se entiende que cada vez que el término "alrededor" se utiliza explícitamente, o no cada cantidad dada en la presente se refiere al valor dado real y también pretende referirse a la aproximación a tal valor dado que razonablemente se inferiría con base en experiencia en la técnica, incluyendo

20 aproximaciones debido a condiciones experimentales y/o de medición para tal valor dado

Los términos "sujeto" o "paciente" se utilizan aquí intercambiablemente y como se utilizan en la presente se refieren a un ser humano, quien es el objeto de tratamiento, observación o experimento

Como se utiliza en la presente, el término "composición" pretende abarcar un producto que comprenda los ingredientes especificados en las cantidades especificadas, así como cualesquiera productos que resulten, directa o indirectamente, recombinaciones de los ingredientes especificados en las cantidades especificadas

Cuando los compuestos de conformidad con esta invención tienen por lo menos un centro quiral, en consecuencia pueden existir como enantiómeros. Cuando los compuestos poseen dos o más centros quirales, pueden adicionalmente existir como diastereoisómeros. Debe entenderse que todos tales isómeros y mezclas de los mismos están comprendidos dentro del alcance de la presente invención. Aún más, algunas de las formas cristalinas para los compuestos pueden existir como polimorfos y como tales pretenden ser incluidos en la presente invención. Adicionalmente, algunos de los compuestos pueden formar solvatos con agua (es decir hidrato) o solventes orgánicos comunes, y tales solventes también pretenden ser abarcados dentro del alcance de esta invención

La presente invención incluye dentro de su alcance profármacos de los compuestos de esta invención. En general, tales profármacos serán derivados funcionales de los compuestos que ya son fácilmente convertidos in vivo en el compuesto requerido. Así, en los métodos de tratamiento de la

presente invención, el término "administrar" abarcará el tratamiento de los varios trastornos descritos con las composiciones descritas específicamente o con una composición que no pueda describirse específicamente, pero que se convierta al compuesto especificado in vivo después de la administración al

5 paciente Procedimientos convencionales para la selección y reparación de derivados de profármaco de fármaco adecuado se describen, por ejemplo en "Design of Prodrugs", ed. H. Bundgaard, Elsevier, 1985.

Para su uso en medicina, las sales de los compuestos de esta invención se refieren a "sales farmacéuticamente aceptables" no tóxicas. Sin

10 embargo, otras sales pueden ser útiles en la preparación de compuestos de conformidad con esta invención o de sus sales farmacéuticamente aceptables Sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de los compuestos incluyen sales ácidas de adición que pueden, por ejemplo, formarse al mezclar una solución del compuesto con una solución del ácido farmacéuticamente

15 aceptable como ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido succínico, ácido acético, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido carbónico, o ácido fosfórico.

Aún más, cuando los compuestos de la invención llevan una porción ácida, sales farmacéuticamente aceptables adecuadas de la misma

20 pueden incluir sales de metal alcalino, por ejemplo sales de sodio o potasio, sales de metal alcalino térreo, por ejemplo, sales de calcio o magnesio, y sales formadas con ligandos orgánicos adecuados, por ejemplo sales de amonio cuaternario Así, sales farmacéuticamente aceptables representativas

incluyen los siguientes: acetato, bencensulfonato, benzoato, bicarbonato, bisulfato, bitrato, borato, bromuro, edetato de calcio, camsilato, carbonato, cloruro, clavulanato, citrato, diclorhidrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, glicolularsanilato, hexilresorcinato, hidrabamina, bromhidrato Clorhidrato, hidroxinaftoato, yoduro, isotionato, lactato, lactobionato, laurato, malato, maleato, madeiato, mesilato, metilbromido, metilnitrato, metilsulfato, mucato, napsilato, nitrato, sal de N-metilglucamina amonio, oleato, pamoato (embonato), palmitato, pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, estearato, sulfato, subacetato, succinato, tanato, tartrato, teoclato, tosilato, trietyoduro y valerato

Ácidos y bases representativos que pueden utilizarse para la preparación de sales farmacéuticamente aceptables incluyen la siguiente ácidos, incluyendo ácido acético, ácido 2,2-dicloroacético, aminoácidos acilados, ácido atípico, ácido algínico, ácido ascórbico, ácido L-aspártico, ácido bencensulfónico, ácido benzoico, ácido 4-acetamidobenzoico, ácido (+)-canfórico, ácido alcanforsulfónico, ácido (+)-(1S)-camfor-10-sulfónico, ácido cáprico, ácido caproico, ácido caprílico, ácido cinámico, ácido cítrico, ácido ciclámico, ácido dodecilsulfúrico, ácido etan-1,2-disulfónico, ácido etansulfónico, ácido 2-hidrocietanosulfónico, ácido fórmico, ácido fumárico, ácido galactárico, ácido gentísico, ácido glucoheptónico, ácido D-glucónico, ácido D-glucorónico, ácido L-glutámico, ácido α -oxo-glutárico, ácido glicólico, ácido hipúrico, ácido bromhídrico, ácido clorhídrico, ácido (+)-L-láctico, ácido ($\pm$)-DL-láctico, ácido lactobiónico, ácido maleico, ácido (-)-L-málico, ácido

malónico, ácido (±)-DL-mandélico, ácido metansulfónico, ácido naftalen-2-sulfónico, ácido naftalen-1,5-disulfónico, ácido 1-hidroxí-2-naftoico, ácido nicotínico, ácido nítrico, ácido oleico, ácido orótico, ácido oxálico, ácido palmítico, ácido pamoico, ácido fosfórico, ácido L-piroglutámico, ácido salicílico, ácido 4-amino-salicílico, ácido sebarico, ácido esteárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tánico, ácido (+)-L-tartárico, ácido tiociánico, ácido p-toluensulfónico, y ácido undecilénico, y bases, incluyendo amoniaco, L-arginina, benetamina, benzatina, hidróxido de calcio, colina, deanol, dietanolamina, dietilamina, 2-(dietilamino)-etanol, etanolamina, etilendiamina, N-metil-glucamina, hidrabamina, 1H-imidazol, L-lisina, hidróxido de magnesio, 4-(2-hidroxietil)-morfolina, piperazina, hidróxido de potasio, 1-(2-hidroxietil)-pirrolidina, amina secundaria, hidróxido de sodio, trietanolamina, trometamina e hidróxido de zinc

El término "tratar" o "tratamiento" como se utiliza en la presente se refiere a acciones que causan cualquier indicio de éxito en la prevención o mejora de una lesión, patología, síntoma de condición, incluyendo cualesquiera parámetros objetivos o subjetivos como abatimiento, remisión, disminución de síntomas o hacer a la lesión, patología, condición mas tolerable al paciente, desacelerar en la velocidad de degeneración o decline; hacer el punto final de degeneración menos debilitante; o mejorar el bienestar físico o mental de un sujeto

Así el término "tratamiento" o "tratar" pretende incluir cualquier acción que mejore, prevenga, revierta, detenga o inhiba el proceso patológico

de epileptogénesis, como este término es definido se utiliza en la presente El tratamiento o mejora de síntomas puede basarse en parámetros objetivos o subjetivos, incluyendo los resultados de una examinación física, examinación neurológica y/o evaluaciones psiquiátricas

- 5 En consecuencia, el término "tratar" o "tratamiento" incluye la administración de los compuestos o agentes de la presente invención para tratar, prevenir, revertir, detener o inhibir el proceso de epileptogénesis En algunos casos, el tratamiento con los compuestos de la presente invención prevendrá, inhibirá o detendrá la progresión de disfunción cerebral o
- 10 hiperexcitabilidad cerebral asociada con epilepsia

El término "efecto terapéutico" como se utiliza en la presente se refiere a un tratamiento, inhibición, abatimiento, inversión o prevención de epileptogénesis, los efectos son síntomas de epileptogénesis o efectos secundarios de epileptogénesis en un sujeto

- 15 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" o "una dosis terapéuticamente efectiva" se utilizan intercambiabilmente y, como se utiliza en la presente, quieren decir una cantidad suficiente o dosis de uno o más de los compuestos o composiciones de la invención para producir un efecto terapéutico, como se define arriba, en un sujeto o paciente que necesita tal,
- 20 tratamiento, inhibición, abatimiento, inversión o prevención de epileptogénesis, los efectos o síntomas de epileptogénesis o efectos secundarios de epileptogénesis La escala de dosis requeridas para estos diferentes efectos

terapéuticos diferirá de conformidad con las características del sujeto o paciente y la naturaleza precisa de la condición que se está tratando

El término "forma de dosificación farmacéutica" como se utiliza en la presente se referirá a una forma de uno o más de los compuestos o composiciones de esta invención junto con excipientes farmacéuticamente aceptables para producir una formulación adecuada para administrar a un sujeto. La forma puede adaptarse para administración mediante cualquier ruta apropiada incluyendo, sin restricción, oral, tanto inmediata y liberación demorada, intravenosa (IV), transdérmica, intramuscular, intraventricular o nasal o puede comprender, tabletas, píldoras, capsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles o cualesquiera otras composiciones apropiadas

Regímenes de dosificación

La presente invención proporciona métodos para tratar epileptogénesis y epilepsia u otro trastorno de convulsión y trastornos análogos relacionados con convulsión en un sujeto humano o paciente utilizando los compuestos de carbonato o composiciones de la invención. La cantidad de compuesto de carbonato necesaria para tratar la epileptogénesis se define como una cantidad terapéutica o farmacéuticamente efectiva o dosis. En el tratamiento de epilepsia u otro trastorno de convulsión o trastornos análogos relacionados con convulsiones, los métodos de esta invención proporcionan la capacidad de suprimir convulsiones, crisis convulsivas o los síntomas de un trastorno análogo relacionado con convulsión mientras que simultáneamente previenen el proceso de epileptogénesis para prevenir el avance o empeoramiento de enfermedad subyacente o el reclutamiento por el proceso de epileptogénesis de tejido nervioso no propenso a convulsión. Para lograr su objetivo, los compuestos o composiciones de esta invención deben utilizarse en la cantidad o dosis terapéuticamente efectiva correcta, como se describe a continuación.

El calendario de dosificación y cantidades efectivas para este uso, es decir, el régimen de dosis o dosificación, dependerá de una variedad de factores incluyendo la naturaleza precisa de la enfermedad o lesión, del estado físico del paciente, su peso, edad y similares. Al calcular el régimen de dosificación para un paciente, el modo de administración también se toma en cuenta.

La gama de dosis que se esperan sean efectivas para producir un efecto antiepileptogénico en humanos en las situaciones clínicas severas y agudas que son análogas al modelo de rata de litio-pilocarpina en el ejemplo 2 se determina al comparar dosis efectivas conocidas y niveles de sangre en

5 ratas y humanos.

En humanos, se sabe que la farmacocinética de uno de los compuestos de la invención referida en la presente como compuesto de pruebas (TC), es decir, la fórmula 7, son lineales después de la administración oral individual y repetida en adultos hombres saludables (ver ejemplo 4)

10

Niveles de sangre en humanos

En estudios de toxicología en humanos, la administración oral del compuesto de prueba en varias dosis para 7 días produjo los siguientes C_{max} y AUC (0-24):

15 1) A 100 mg B.i.d (20mg en 24 horas o 2 85mg/kg/día en un humano de 70kg) C_{max} fue 3 6 microgramos/mL y AUC fue 42 2 microgramos-hora/mL

2) A 250 mg B i d (500mg en 24 horas o 7 14 mg/kg/día en un humano de 70kg) C_{max} fue 8 2 microgramos/mL y AUC fue 102 3

20 microgramos hora/mL,

3) A 500mg b i d (1500 mg en 24 horas o 14 28 mg/kg/día en un humano de 70kg) C_{max} fue 17 2-microgramos/mL y AUC fue 204 1 microgramos,

4) A 750 mg B i f (1500mg en 24 horas o 21.4 mg/kg/día en un humano de 70kg) C max fue 28 2-microgramos/mL AUC fue 322 7 microgramos-hora/mL

5 Niveles de sangre en ratas

En estudios de toxicología en ratas, la administración oral del compuesto de pruebas (TC) durante 3 días produjo los siguientes C max y AUC

1) A 30 g/kg/día C max fue 9 33 microgramos/ mL y AUC fue 97 32 microgramos-hora/mL;

2) A 100 mg/kg/dia C max fue 20.63 microgramos/mL y AUC fue 230.33 microgramos-hora/mL,

3) A 300 mg/kg/dia C max fue 70 34 microgramos/mL y AUC fue 525.95 microgramos-hora/mL

15 Las dosis probadas en ratas para efectos antiepileptogénicos en el ejemplo 2 estuvieron en la escala de 30/mg/kg/día a 120/mg/kg/día La dosis más baja probada en este ejemplo, i.e., 30 mg/kg produjo algunos efectos protectores medibles mientras que la dosis más baja en el ejemplo 1 fue de 10 mg/kg/día y produjo efectos protectores mínimo o no hubo efectos
20 (ver ejemplos 1 y 2 a continuación) En las ratas, se esperaría que las dosis de 30 mg/kg/día del compuesto de prueba (TC) produjeran niveles de sangre de. C max of 9 33 microgramos/ml y un AUC de 97 32 microgramos-hora/ml En los humanos, se esperarían estos niveles de sangre con dosis de

aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 600 mg/día o de aproximadamente 7.1 a aproximadamente 8.6 mg/kg/día en un humano de 70 kg

Sin embargo, en los ejemplos 1 y 2 se demostró que se requirieron dosis y niveles de sangre relativamente altos debido a que se utilizó un modelo animal agudo y muy severo, y por la necesidad de producir efectos anti-epileptogénicos dramáticos y rápidos. También, en este modelo animal severo y agudo el compuesto fue suministrado después de que había ocurrido el evento o lesión traumática, es decir, la inducción del estado epiléptico mediante la administración de Li-Pilocarpina. Es posible que este tipo de modelo posterior a la lesión se correlacione con situaciones clínicas análogamente agudas y severas en los pacientes humanos incluyendo, pero no limitados a, el inicio de la medicación después de que ya ocurrió la lesión de CNS. En dichas situaciones, se esperaría que las dosificaciones necesarias para que un efecto antiepileptogénico sea más alto de lo que sería necesario en circunstancias menos agudas o severas, o en situaciones crónicas y especialmente cuando la medicación se utiliza profilácticamente

En la situación en donde la medicación se utiliza profilácticamente en una prevención primaria o paradigma de pre-tratamiento, las dosis requeridas y los niveles de sangre requeridos para producir efectos anti-epileptogénicos clínicamente importantes, se esperaría que de alguna manera fueran inferiores que el equivalente humano de la dosis de 30 mg/kg/día que se utiliza en el ejemplo 2.

De esta manera, en la mayoría de los casos las dosis que se esperan que sean terapéuticamente efectivas en la práctica clínica, serían menores que las identificadas en este modelo animal severo de epileptogénesis. El ED50 para el compuesto de prueba para prevenir las convulsiones en ratas es de aproximadamente 4 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg (dependiendo del tiempo y del tipo del experimento) de manera que se espera una dosis efectiva mínima de 30 mg/kg en los modelos de rata de epileptogénesis. Basándose en esta información, una dosis humana anti-epileptogénica efectiva esperada sería más alta que la dosis mínima requerida para la eficacia anti-convulsionante en humanos. En un paradigma de prevención primario, en donde la dosificación se hace antes de iniciar cualquier afectación o proceso patológico, las dosis efectivas y los niveles de sangre en humanos se esperaría que fueran en cierta manera inferiores al equivalente humano de la dosis de 30 mg/kg que es mínimamente efectiva en el modelo de rata de litio-pilocarpina en los ejemplos 1 y 2.

En los pacientes humanos, en un paradigma de prevención primaria en el que la mediación se iniciaría antes de cualquier lesión o daño al sistema nervioso humano, se esperaría que los límites más bajos de la dosis efectiva anti-epileptogénesis fueran de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 500 mg/día, o de aproximadamente 5.7 mg/kg/día a aproximadamente 7.14 mg/kg/día. En situaciones en las que la medicación inicia después de que se ha sostenido la lesión, se esperaría que el rango de dosis fuera en cierta manera más alto, por ejemplo de aproximadamente 500

mg/día a aproximadamente 600 mg/día, o de aproximadamente 7.14 a aproximadamente 8.6 mg/kg/día en un humano de 70 kg

Los compuestos y composiciones de la invención no tienen un extremo superior teórico para su escala de dosis clínicamente efectiva. De esta manera, el extremo superior de la escala terapéuticamente efectiva sería determinado por la cantidad máxima que pudiera ser tolerada por el paciente. Sin embargo, la dosis más alta probada en ratas, es decir, 120 mg/kg, la cual presentó efectos muy marcados neuroprotectores y anti-epileptogénesis, se esperaría, en base a la información anterior, que tuviera un C_{max} y AUC similar o inferior a los producidos en humanos a una dosis de 750 mg dos veces al día (1500 mg/día o aproximadamente 21.4 mg/kg/día). Esta dosis fue tolerada fácilmente en humanos y la dosis tolerable máxima sería considerablemente más alta de lo que es para muchos pacientes quizás de 2500 a 3000 mg/día o de aproximadamente 35.7 mg/kg/día a aproximadamente 42.9 mg/kg/día en un humano de 70 kg.

De esta manera los compuestos y composiciones farmacéuticas de la invención se pueden administrar a una dosificación de aproximadamente 5.7 mg/kg/día a aproximadamente 43.0 mg/kg/día (400-3000 mg/kg en un humano de 70 kg), de preferencia de aproximadamente 7.1 a aproximadamente 28.6 mg/kg/día (500-2000 mg/día en un humano de 70 kg), más preferiblemente de aproximadamente 7.8 a aproximadamente 21.4 mg/kg/día (550-1500 mg/día en un humano de 70 kg) o incluso más preferiblemente de aproximadamente 8.6 a aproximadamente 17.1 mg/kg/día

(600-1200 mg/día en un humano de 70 kg). Sin embargo, estas dosificaciones pueden variar dependiendo de las características individuales y de las tolerancias del sujeto, y de la naturaleza precisa de la condición que está siendo tratada

- 5 Basando en esta descripción, un experto en la técnica podrá determinar, sin una experimentación indebida, teniendo conocimiento de la técnica, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de carbamato sustituido en particular de la invención para tratar la epilepsia y para producir un efecto antiepileptogénico clínicamente significativo (ver ej
- 10 Lieberman, Pharmaceutical Dosage Forms (vols. 1-3, 1992); Lloyd, 1999, The art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding, y Picar, 1999, Dosage Calculations)

- También una dosis terapéuticamente efectiva es una dosis en la que se elimina cualquier efecto lateral tóxico o adverso del agente activo, en
- 15 términos clínicos, por los efectos terapéuticamente benéficos. También deberá notarse que para cada sujeto particular, deberán evaluarse regímenes de dosis específicos y deberán ajustarse con el tiempo de acuerdo con la necesidad individual y el juicio profesional de la persona que administra o que supervisa la administración de los compuestos. También deberá esperarse
- 20 que las composiciones de esta invención puedan iniciarse a una dosis baja o moderada y después aumentar a una dosis completa terapéuticamente efectiva y el nivel de sangre durante un periodo.

Para propósitos del tratamiento, las composiciones o compuestos que se describen en la presente se pueden administrar al sujeto en una sola administración de bolo, a través del suministro continuo durante un periodo extendido o en un protocolo de administración repetida (por ejemplo, en un protocolo de administración repetida cada hora, diario o 5 semanalmente) Las formulaciones terapéuticas de la presente invención se pueden administrar, por ejemplo, una o más veces al día, tres veces a la semana o semanalmente En una modalidad de la presente invención las formulaciones terapéuticas de la presente invención se administran oralmente 10 una vez o dos veces al día

En algunas modalidades el régimen de tratamiento con los compuestos de la invención puede iniciar en un sujeto o paciente que ha tenido las suficientes convulsiones para justificar un diagnóstico de epilepsia. En esta modalidad los compuestos de la invención se emplean como AED 15 para suprimir las convulsiones en un paciente con un trastorno reconocido de convulsiones o epilepsia. Sin embargo, en este contexto de acuerdo con los métodos de la invención, estos compuestos se pueden utilizar en los rangos de dosificación apropiados para, también, proporcionar un efecto de anti-epileptógenesis (efecto AEGD) y para prevenir la extensión o expansión del 20 tejido nervioso del sujeto a la actividad convulsiva y el agravamiento consecuente de la enfermedad

En algunas modalidades, el régimen de tratamiento con los compuestos de la presente invención puede iniciar, por ejemplo, después de

que un sujeto sufre de una lesión por daño en el cerebro u otro mal inicial pero antes de que el sujeto sea diagnosticado con epilepsia, por ejemplo, antes de que el sujeto tenga una primera o segunda convulsión. En una modalidad, un sujeto que está siendo tratado con un compuesto que tiene un potencial epileptogénico, por ejemplo, un fármaco psicotrópico, o un sujeto que tiene una enfermedad asociada con un riesgo de desarrollo de epilepsia, por ejemplo, autismo, puede iniciar un régimen de tratamiento con un compuesto de carbamato de la presente invención

En otras modalidades un régimen de tratamiento con los compuestos de la presente invención puede iniciar antes de que ocurra cualquier daño o lesión del sistema nervioso, pero en un momento en el que se espere que pueda ocurrir dicho daño o lesión. Por ejemplo, dicho régimen de tratamiento puede empezar antes de que un sujeto sufra un procedimiento neuroquirúrgico, o que sea probable que otras formas de trauma en la cabeza o en el cerebro, por ejemplo, combate, deportes violentos o carreras, golpes recurrentes, TAI, etcétera.

En ciertas modalidades, los compuestos de carbamato se pueden administrar diariamente durante un periodo establecido (semana, mes, año) después de la ocurrencia de la lesión de daño en el cerebro o mal inicial

Un profesional físico podrá reconocer que el compuesto de carbamato a alcanzado un nivel terapéuticamente efectivo, por ejemplo, por un examen clínico del paciente, o midiendo los niveles del fármaco en la sangre o en el fluido cerebro –espinal. Un experto en la técnica podrá determinar la dosis

tolerable máxima por medio del examen físico para determinar la presencia y la severidad de los efectos laterales, como el discurso incomprensible, letargo o coordinación afectada

En este contexto, una dosificación terapéuticamente efectiva del (los) agente (s) biológicamente activo (s) puede incluir dosis repetidas con un régimen de tratamiento prolongado que produzca resultados clínicamente significativos para evitar, revertir, detener o inhibir la epileptogénesis. La determinación de las dosificaciones efectivas en este contexto se basan normalmente en estudios de modelo animal seguidos por ensayos clínicos en humanos y según determinando las dosificaciones efectivas y los protocolos de administración que reducen de manera significativa la ocurrencia o la severidad de los síntomas o condiciones de explosión objetivo en el sujeto. Los modelos adecuados en este respecto incluyen, por ejemplo, murino, rata, porcino, felino, primate no humano, y otros sujetos de modelo animal aceptados que se conocen en la técnica. Alternativamente, las dosificaciones efectivas se pueden determinar utilizando modelos in vitro (por ejemplo ensayos inmunológicos e histopatológicos) utilizando dichos modelos normalmente sólo se requieren cálculos y ajustes ordinarios para determinar una concentración y una dosis apropiadas para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva del (los) agente (s) biológicamente activo (s) por ejemplo, las cantidades que son intranasalmente efectivas, trasdérmicamente efectivas, intravenosamente efectivas, o intramuscularmente efectivas para provocar una respuesta deseada)

En una modalidad ejemplar de la presente invención, las formas de dosis unitarias de los compuestos se preparan para los regímenes estándar de administración. De este modo, la composición se puede subdividir fácilmente en dosis más pequeñas según las direcciones del profesional físico

5 Por ejemplo, las dosis unitarias se pueden constituir en polvos empacados, frascos o ampollitas y de preferencia en forma de cápsula o de tableta

El compuesto activo de la presente invención es estas formas de unidad de dosis de la composición pueden estar presentes en una cantidad de, por ejemplo, de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg o de

10 preferencia en cantidades de dosis unitaria de aproximadamente 50, 100, 200 250, 400, 450, 500 y 600 mg de uno o más compuestos de carbamato activos de la invención, para una administración diaria sencilla o múltiple, de acuerdo con la necesidad particular del paciente

15 Compuestos de carbamato como producto farmacéuticos

La presente invención proporciona mezcla enantioméricas y enantiómeros aislados de la fórmula 1 y/o la fórmula 2 como productos farmacéuticos Los compuestos de carbamato de formulan como productos farmacéuticos para tratar la epileptogénesis, por ejemplo, para prevenir, inhibir,

20 invertir o detener el desarrollo de la epilepsia en un sujeto

Composiciones farmacéuticas

El método de tratamiento de la epilepsia, epileptogénesis y trastornos relacionados que se describe en la presente invención, también se puede llevar a cabo utilizando una composición farmacéutica que comprende cualquiera de los compuestos que se definen en la presente y un vehículo farmacéuticamente aceptable. Por lo tanto, la presente invención también comprende composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la fórmula 1 o la fórmula 2 con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Las composiciones farmacéuticas que contienen uno o más de los compuestos de la invención que se describe en la presente como ingrediente activo, se pueden preparar mezclando íntimamente el compuesto o los compuestos con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de composición farmacéutica. El vehículo puede tener una amplia variedad de formas, dependiendo de la ruta de administración deseada (por ejemplo, oral, parenteral). Así, para las preparaciones líquidas orales como suspensiones, elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, estabilizadores, agentes colorantes y similares, para las preparaciones sólidas orales, como polvos, capsulas y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Las preparaciones sólidas orales también se pueden revestir con sustancias como azúcares, o pueden tener una capa entérica con el fin de modular un mayor

sitio de absorción Para la administración parenteral, el vehículo normalmente consistirá en agua estéril y se pueden añadir otros ingredientes para aumentar la solubilidad o la conservación. Las suspensiones o soluciones inyectables también se pueden preparar utilizando vehículo acuoso junto con aditivos

5 apropiados

Para preparar las composiciones farmacéuticas de esta invención, uno o más compuestos de la presente invención como ingrediente activo se mezclan íntimamente con un vehículo farmacéutico de acuerdo con las técnicas convencionales de la formación de compuestos farmacéuticos, 10 dicho vehículo puede tener una amplia variedad de formas dependiendo de la forma de preparación deseada para la administración, por ejemplo, oral o parenteral, como intramuscular. En la preparación de las composiciones en la forma de dosis oral, se puede emplear cualquier medio farmacéutico usual. Así, para las preparaciones líquidas orales, como por ejemplo suspensiones, 15 elixires y soluciones, los vehículos y aditivos adecuados incluyen agua, glicoles, aceites, alcoholes, agentes saborizantes, conservadores, agentes colorantes y similares; para las preparaciones sólidas orales como, por ejemplo, polvos, cápsulas, capletas, gelcaps y tabletas, los vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, azúcares, diluyentes, agentes de 20 granulación, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Debido a su facilidad de administración, las tabletas y las capsulas representan la forma unitaria de dosis oral mas ventajosa, en cuyo caso se emplean obviamente los vehículos farmacéuticos sólidos.

Si se desea, las tabletas pueden estar revestidas con azúcar o con un revestimiento entérico colocado por técnicas estándar. Para el uso parenteral, el vehículo normalmente comprende agua estéril, aunque se pueden utilizar otros ingredientes, por ejemplo, para propósitos como el auxilio en la solubilidad o la conservación. También se pueden preparar suspensiones inyectables, en cuyo caso se pueden emplear vehículos líquidos apropiados, agentes de suspensión y similares.

Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosis, por ejemplo, tableta, capsula, polvo, inyección, cucharaditas y similares, una cantidad del ingrediente activo necesaria para proporcionar una dosis efectiva como se describió antes. Las composiciones farmacéuticas de la presente contendrán, por unidad de dosis unitaria, por ejemplo, tableta, capsula, polvo, inyección, supositorio, cucharadita y similares, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1000 mg de uno o más compuestos de la fórmula 1 o de la fórmula 2, y de preferencia las dosis unitarias de aproximadamente 25 mg a aproximadamente 800 mg y más preferiblemente las dosis unitarias de aproximadamente 50 mg, 100 mg, 250 mg, 400 mg, 450 mg, 500 mg y 600 mg.

Las composiciones farmacéuticas se pueden administrar en una dosis de aproximadamente 5.7 mg/kg/día a aproximadamente 43.0 mg/kg/día (400-3000 mg/día en un sujeto humano de 70 kg), de preferencia de aproximadamente 6.4 mg/kg/día a aproximadamente 35.7 mg/kg/día (450-2500 mg/día en un sujeto humano de 70 kg), más preferiblemente de

aproximadamente 7.1 mg/kg/día a aproximadamente 28.6 mg/kg/día (500-2000 mg/día en un humano de 70 kg), o incluso más preferiblemente de aproximadamente 7.9 mg/kg/día a aproximadamente 21.4 mg/kg/día (550-1500 mg/día en un humano de 70 kg) o más preferiblemente de
5 aproximadamente 8.6 a aproximadamente 17.1 mg/kg/día (600-1200 mg/día en un humano de 70 kg). Sin embargo, las dosis pueden variar dependiendo de los requerimientos del paciente, de la severidad de la condición que está siendo tratada y de el compuesto empleado

Ventajosamente, los compuestos de la presente invención se
10 pueden administrar en una sola dosis diaria, o la dosis diaria total se puede administrar en dosis divididas de 2, 3, o 4 veces al día. Además, los compuestos de la presente invención se pueden administrar en forma intranasal a través del uso tópico de vehículos intranasales adecuados, o por medio de parches transdérmicos para la piel que son bien conocidos para los
15 expertos en la técnica. Para administrarla en la forma de un sistema de suministro transdérmico, la administración de dosis será, por supuesto, continua en vez de intermitente a través del régimen de dosificación.

De preferencia estas composiciones se encuentran en formas de dosis unitaria como tabletas, píldoras, capsulas, polvos, gránulos, soluciones
20 o suspensiones parenterales estériles, aerosoles medidos o aspersiones líquidas, gotas, ampollitas, dispositivos autoinyectores o supositorios, para la administración oral, parenteral, intranasal sublingual o rectal, o para la administración por inhalación o insuflación. Alternativamente, la composición

se puede presentar en una forma adecuada para administrarla una vez a la semana o una vez al mes, por ejemplo, una sal insoluble del compuesto activo, como la sal de Canoabo, se puede adaptar para proporcionar una preparación de depósito para la inyección intramuscular. Para preparar las composiciones sólidas como tabletas, el ingrediente activo principal se mezcla con un vehículo farmacéutico, por ejemplo, con ingredientes convencionales para la formación de tabletas como almidón de maíz, lactosa, sucrosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato de dicalcio o gomas, y otros diluyentes farmacéuticos, por ejemplo agua, para formar una composición de preformulación sólida que contiene una mezcla homogénea de un compuesto de la presente invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Cuando se refiere a estas composiciones de preformulación como homogéneas, se quiere decir que el ingrediente activo se dispersa en forma uniforme a través de la composición para que la composición se pueda subdividir fácilmente en formas de dosis igualmente efectivas, como tabletas, píldoras y capsulas. Esta composición de preformulación sólida se subdivide después en formas de dosis unitarias del tipo que se describió antes, que contienen de 25 0 mg a aproximadamente 800 mg del ingrediente activo de la presente invención.

20 Las tabletas o píldoras de la composición novedosas se pueden revestir o se pueden componer para proporcionar una forma de dosis que tenga la ventaja de una acción prolongada. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender una dosis interior y un componente de dosis exterior, este

último estando en forma de una cubierta sobre el primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para resistir la desintegración en el estomago y permite que el componente interior pase intacto al duodeno o que sea rerardada su liberación. Se puede utilizar una variedad de materiales para dichas capas entéricas o revestimientos, dichos materiales incluyen un número de ácidos poliméricos con dichos materiales como xelac, alcohol cetílico y acetato de celulosa.

Las formas líquidas en las cuales se pueden incorporar las composiciones novedosas de la presente invención para la administración oral o por inyección incluyen, soluciones acuosas, jarabes adecuadamente saborizados, suspensiones acuosas o en aceite, y emulsiones saborizadas con aceites comestibles como aceite de semilla de algodón, aceite de resino, aceite de coco o aceite de cacahuete, así como elixires y vehículos farmacéuticos similares. Los agentes dispersantes o de suspensión adecuados para las suspensiones acuosas, incluyen gomas sintéticas y naturales como goma de tragacanto, acacia, alginato, dextrano, carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina.

Por ejemplo, para la administración oral en forma de una tableta o cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol, agua y similares. Además, cuando se desee o sea necesario, también se pueden incorporar aglutinantes adecuados lubricantes, agentes desintegrantes y agentes colorantes, en la mezcla. Los aglutinantes

adecuados incluyen, sin limitación, almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas como acacia, tragacanto, u oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares Los desintegradores incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares

Las formas líquidas en agentes de suspensión o dispersantes saborizados adecuadamente, como las gomas sintéticas y naturales, por ejemplo, tragacanto, acacia, metilcelulosa y similares Para la administración parenteral, son preferibles las suspensiones y soluciones estériles Las preparaciones isotónicas que contienen generalmente conservadores adecuados se emplean cuando se desea una administración intravenosa

Las dosificaciones óptimas que serán administradas pueden ser determinadas fácilmente por los experto en la técnica, y variaran con el compuesto particular que se utilice, el modo de administración, la intensidad de la preparación, el modo de administración, y el avance de la condición de la enfermedad Además, factores asociados con el paciente particular que están siendo tratado, incluyendo la edad del paciente, el peso, la dieta y el tiempo de administración, darán como resultado la necesidad de ajustar las dosificaciones

Un experto en la técnica reconocerá que, tanto en los ensayos *in vivo* como *in vitro*, la utilización de modelos celulares y/o animales adecuados,

conocidos y generalmente aceptados, predice la capacidad del compuesto de prueba para tratar o prevenir un trastorno dado

Un experto en la técnica también reconocerá que los ensayos clínicos humanos incluyendo primero en humano, la variación de la dosis y los
5 ensayos de eficacia, en pacientes saludables y/o en aquellos que sufren de un trastorno dado, se pueden completar de acuerdo con los métodos bien conocidos en las técnicas clínicas y médicas

En general, los compuestos de carbamato de la presente invención se pueden administrar como composiciones farmacéuticas,
10 mediante cualquier método conocido en la técnica para la administración de fármacos terapéuticos, incluyendo oral, bucal, tópica, sistémica (por ejemplo transdérmica, intranasal, o por supositorio), o parenteral (por ejemplo, por inyección intramuscular, subcutáneo o intravenosa). La administración de los compuestos directamente en el sistema nervioso puede incluir, por ejemplo, la
15 administración intracerebral, intraventricular, intracerebroventricular, intratecal, intracisternal, intraespinal o por rutas de administración peri-espinales mediante el suministro a través de agujas o catéteres intracraneales o intravertebrales con o sin dispositivos de bombeo.

Las composiciones pueden tener la forma de tabletas, píldoras,
20 cápsulas, semisólidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, soluciones, suspensiones, emulsiones, jarabes, elixires, aerosoles, o cualesquiera otras composiciones apropiadas, y pueden comprender por lo menos un compuesto de esta invención en combinación con por lo menos un

excipiente farmacéuticamente aceptable. Los excipientes adecuados son bien conocidos para los expertos en la técnica, y éstos, y los métodos de formulación de las composiciones, se pueden encontrar en referencias estándar como Alfonso AR: Remington's Pharmaceutical Sciences, 17th ed ,

5 Mack Publishing Company, Easton PA, 1985, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia en su totalidad y para todos los propósitos. Los vehículos líquidos adecuados, especialmente para las soluciones inyectables, incluyen agua, solución salina acuosa, solución de dextrosa acuosa, y glicoles.

10 Los compuestos de carbamato pueden ser proporcionados como suspensiones acuosas. Las suspensiones acuosas de la invención pueden comprender un compuesto de carbamato en mezcla con excipientes adecuados para la fabricación de suspensiones acuosas. Dichos excipientes pueden incluir, por ejemplo, un agente de suspensión, como

15 carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma de tragacanto y goma de acacia, y agentes dispersantes o humectantes como un fosforo natural (por ejemplo, lecitina), un producto de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso (por ejemplo, estearato de polioxietileno), un producto de condensación

20 de óxido de etileno con un alcohol alifático de cadena larga (por ejemplo, oxicetanol de heptadecanoetileno), o un producto de condensación de óxido de etileno con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietileno sorbitol), o un producto de condensación

de óxido de etileno con un éster parcial derivado de ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, mono-oleato de polioxietilen sorbitán)

La suspensión acuosa también puede contener uno o más conservadores como p-hidroxibenzoato de etilo o de n-propilo, uno o más
5 agentes colorantes, uno o más agentes saborizantes, y uno o más agentes edulcorantes, como sucrosa, aspartame o sacarina. Las formulaciones se pueden ajustar por osmolaridad

Las suspensiones en aceite para usarlas en los presentes métodos se pueden formular suspendiendo un compuesto de carbamato en
10 un aceite vegetal, como aceite de cacahuete, aceite de olivo, aceite de resino o aceite de coco, o en un aceite mineral como parafina líquida, o una mezcla de los mismos. Las suspensiones en aceite pueden contener un agente espesante, como cera de abeja, parafina dura o alcohol cetílico. Los agentes edulcorantes se pueden añadir para proporcionar una preparación oral
15 digerible, como glicerol, sorbitol o sucrosa. Estas formulaciones se pueden conservar con la adición de un antioxidante como ácido ascórbico. Como un ejemplo de un vehículo de aceite inyectable, ver Minto, J Pharmacol Exp Ther 281 93-102, 1997. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también pueden tener la forma de emulsiones de aceite en agua. La fase
20 oleosa puede ser aceite vegetal o aceite mineral, como se describió antes, o una mezcla de los mismos.

Los agentes emulsificantes adecuados incluyen gomas naturales, como goma de acacia y goma de tragacanto, fosfuros naturales, como lecitina

de soya, ésteres o ésteres parciales derivados de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, tales como mono-oleato de sorbitán y productos de condensación de estos ésteres parciales con óxido de etileno, tales como mono-oleato de polioxietilen sorbitán. La emulsión también puede contener agentes
5 edulcorantes y agentes saborizantes, como en la formulación de jarabes y elixires. Dichas formulaciones también pueden contener un demulcente, un conservador, o un agente colorante.

El compuesto de elección ya sea solo o en combinación con otros componentes adecuados, se puede hacer en formulación en aerosol (es
10 decir, pueden ser "desnaturalizados") para ser administrados por inhalación. Las formulaciones en aerosol se pueden colocar en impulsores aceptables presurizados, como diclorofluorometano, propano, nitrógeno, y similares.

Las formulaciones de la presente invención adecuadas para la administración parenteral, tales como por ejemplo, para rutas intra articulares
15 (en las articulaciones), intravenosas, intramusculares, intradérmicas, intraperitoneales, intraventriculares y subcutáneas, pueden incluir soluciones estériles para inyección isotónicas acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, reguladores de pH, bacterioestatos, y solutos que hacen que la formulación se vuelva isotónica con la sangre del receptor
20 prospecto, y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que incluyen agentes de suspensión, solubilizantes, agentes espesantes, estabilizadores, y conservadores. Entre los vehículos y solventes aceptables que se pueden emplear están el agua, la solución de Ringer's un cloruro de sodio isotónico

Además los aceites estériles fijos se pueden emplear convencionalmente como un solvente o medio de suspensión. Con este propósito se puede emplear cualquier aceite fijo blando incluyendo mono o diglicéridos sintéticos. Además, también se pueden utilizar ácidos grasos tales como ácido o laico, en la preparación de sustancias inyectables. Estas soluciones son estériles y generalmente están libres de materias no deseables.

Cuando los compuestos son lo suficientemente solubles, se pueden disolver directamente en una solución salina normal, con o sin el uso de solventes orgánicos adecuados, tales como propileno glicol o polietileno glicol.

Las dispersiones de compuestos finamente divididos se pueden constituir con almidón acuoso o en una solución de carboximetil celulosa de sodio, o en un aceite adecuado, como aceite de cacahuate. Estas formulaciones se pueden esterilizar mediante conocidas técnicas de esterilización convencionales. Las formulaciones pueden contener sustancias auxiliares farmacéuticamente aceptables según se requiera para aproximarse a las condiciones fisiológicas tales como el ajuste de pH y los agentes reguladores de pH, ajustes ajustadores de la toxicidad, por ejemplo, acetato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de calcio, lactato de sodio, y similares.

La concentración de un compuesto de carbamato de estas formulaciones puede variar ampliamente y se seleccionará principalmente basándose en volúmenes de fluido, viscosidades, peso corporal, y similares, de acuerdo con el modo particular de administración seleccionado y de las necesidades del paciente. Para la administración intravenosa, la formulación

puede ser una preparación inyectable estéril, como una suspensión inyectable estéril acuosa u oleaginosa. Esta suspensión se puede formular de acuerdo con la técnica conocida utilizando aquellos agentes de dispersión u humectantes adecuados y agentes de suspensión. La preparación inyectable estéril también puede ser una solución o suspensión inyectable estéril en un diluyente o solvente no tóxico parenteralmente aceptable como una solución de 1,3-butanodiol.

Estas formulaciones se pueden presentar en contenedores sellados de dosis unitaria o de múltiples dosis, como ampollas y frascos. Las soluciones y suspensiones de inyección se pueden preparar a partir de polvos estériles, gránulos, y tabletas del tipo que se describió previamente.

Un compuesto de carbamato adecuado para usarlo en la práctica de esta invención, puede ser administrado y de preferencia se administra oralmente. La cantidad de un compuesto de la presente invención en la composición puede variar ampliamente dependiendo del tipo de la composición, del tamaño de la dosis unitaria, del tipo de excipientes, y de otros factores bien conocidos para los expertos en la técnica. En general, la composición final puede comprender, por ejemplo, de 10% en peso (%p) a 90% en peso del compuesto de carbamato, de preferencia de 10% en peso a 75% en peso, con el resto siendo el excipiente o los excipientes.

Las formulaciones farmacéuticas para la administración oral se pueden formular utilizando vehículos farmacéuticamente aceptables que son bien conocidos en la técnica, en dosificaciones adecuadas para la

administración oral. Dichos vehículos hacen posible que las formulaciones farmacéuticas sean formuladas en forma de dosificación unitarias como tabletas, píldoras, polvo, grageas, cápsulas, líquidos, capletas, geles, jarabes, pastas, suspensiones, etcétera, adecuadas para la ingestión por el paciente.

- 5 Las formulaciones adecuadas para la administración oral pueden consistir en a) soluciones líquidas, como una cantidad efectiva del ácido nucleico empacado suspendido en diluyentes, como agua, solución salina o PEG 400, b) cápsulas, bolsitas o tabletas, cada una conteniendo una cantidad predeterminada del ingrediente activo, como líquidos, sólidos,
10 gránulos o gelatina, c) suspensiones en un líquido apropiado, y d) emulsiones adecuadas

- Las preparaciones farmacéuticas para el uso oral se pueden obtener por medio de la combinación de los compuestos de la presente invención con un excipiente sólido, opcionalmente moliendo una mezcla
15 resultante, y procesando la mezcla de gránulos, después de añadir compuestos adicionales adecuados, si se desea, para obtener tabletas o núcleos de grajea. Los excipientes sólidos adecuados son llenadores de carbohidratos o de proteína e incluyen pero no están limitados a azúcares, incluyendo lactosa, sucrosa, manitol o sorbitol, almidón de maíz, trigo, arroz,
20 papa, u otras plantas; celulosa como metil celulosa, hidroximetil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, o carboximetil celulosa de sodio; y gomas incluyendo goma arábica y de traga canto, así como proteínas como gelatina y colágeno

Si se desea, se pueden añadir agentes desintegrantes o solubilizantes, como polibinilpirrolidona entrelazada agarra, ácido algínico o una sal de los mismos, como alginato de sodio. Las formas de tabletas pueden incluir uno o más de lactosa, sucrosa, manitol, sorbitol, fosfatos de sodio, almidón de maíz, almidón de papa, celulosa microcristalina, gelatina, bióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio, ácido esteárico, y otros excipientes, colorantes, llenadores, aglutinantes, diluyentes, agentes reguladores de pH, agentes humectantes, conservadores, agentes saborizantes, tintes, agentes desintegrantes, y vehículos farmacéuticamente compatibles

Las formas de pastilla pueden incluir el ingrediente activo en un saborizante, por ejemplo, sucrosa, así como pastillas que comprende el ingrediente activo en una base inerte, como gelatina y glicerina o sucrosa, y emulsiones de acacia, geles, y similares, conteniendo, además del ingrediente activo, vehículos conocidos en la técnica.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar en forma de supositorios para la administración rectal del fármaco. Estas formulaciones se pueden preparar mezclando el fármaco con un excipiente adecuado no irritante que es sólido a temperaturas ordinarias, pero es líquido a temperaturas rectales y por lo tanto se fundirá en el recto para liberar el fármaco. Dichos materiales son mantequilla de cocoa y polietilén glicoles.

Los compuestos de la presente invención también se pueden administrar por rutas intranasales, intraoculares, intravaginales e intrarectales, incluyendo supositorios, por insuflación, polvos y formulaciones en aerosol (para los ejemplos de inhalantes esteroides, ver Rohatagi, J Clin Pharmacol 35 1187-1193, 1995; Tjwa, Ann Allergy Asthma Immunol 75 107-111, 1995)

Los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma transdérmica, mediante una ruta tópica, se pueden formular como barras aplicadoras, soluciones, suspensiones, emulsiones, geles, cremas, linimentos, pastas, gelatinas, pinturas, polvos, y aerosoles

10 También se pueden emplear materiales de encapsulación con los compuestos de la presente invención, y el término "composición" puede incluir el ingrediente activo en combinación con un material de encapsulación como una formulación, con o sin otros vehículos. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención también se pueden suministrar como microesferas para una liberación lenta en el cuerpo. En una modalidad, se pueden 15 administrar microesferas por vía de inyección intradérmica del fármaco (por ejemplo, microesferas que contienen mifepristona), que se liberan lentamente en forma subcutánea (ver Rao, J Biomater Sci. Polym Ed 7:623-645, 1995), como formulaciones en gel biodegradables e inyectables (ver por ejemplo, 20 Gao, Pharm Res. 12:857-863, 1995); o como microesferas para la administración oral (ver por ejemplo, Eyles, J. Pharm Pharmacol 49 669-674, 1997). Tanto las rutas transdérmicas como intradérmicas proporcionan un

suministro constante durante semanas o meses. También se pueden utilizar obleas en el suministro de los compuestos de la presente invención

Las composiciones de esta invención se pueden administrar en una variedad de formas de dosificación oral adaptadas para una liberación lenta o controlada. Por ejemplo, la composición se puede colocar en una cápsula insoluble con un agujero en un extremo y una composición distensible de absorción de fluidos dentro de la cápsula en forma opuesta al extremo perforado. Después de la administración, la composición absorbidora de fluidos absorbe el agua del tracto gastrointestinal del paciente y se hincha, e impulsa al fármaco activo hacia fuera a través de la perforación a una velocidad conocida y controlable. También se pueden utilizar muchas otras formas de dosificación de liberación retardada o de liberación controlada que son conocidas en la técnica, junto con los métodos y composiciones de esta invención

En otra modalidad, los compuestos de la presente invención se pueden suministrar mediante el uso de liposomas que se funden con la membrana celular o que son endocitosados, es decir, empleando ligandos unidos al liposoma que se unen a los receptores de proteína de la membrana de superficie de la célula dando como resultado una endocitosis. Al utilizar liposomas, particularmente cuando la superficie del liposoma porta ligandos específicos para células objetivo, o de otra manera están dirigidos preferencialmente a un órgano específico, se puede enfocar el suministro del compuesto de carbamato en células objetivo in vivo (See, e g , Al-Muhammed,

J Microencapsul 13:293-306, 1996; Chonn, Curr, Opin Biotechnol 6 698-708, 1995, Ostro, Am J Hosp Pharm 46 1576-1587, 1989).

Las formulaciones farmacéuticas de la invención se pueden proporcionar como una sal y se pueden formar con varios ácidos, incluyendo, pero no limitados a ácido clorhídrico, sulfúrico, acético, láctico, tartárico, málico, succínico, etc Las sales tienen la tendencia a ser más solubles en los solventes acuosos u otros solventes protónicos que son las correspondientes formas de base libre

En otros casos, la preparación preferida puede ser un polvo hidrolizado que puede contener, por ejemplo, cualquiera o todos de los siguientes: 1 mM-50 mM histidina, 0.1%-2% sucrosa, 2%-7% manitol, a una escala de pH de 4.5 a 5.5, que se combina con un regulador de pH antes del uso

Las sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se refieren a sales y ésteres que son farmacéuticamente aceptables y que tienen propiedades farmacológicas deseadas. Dichas sales incluyen sales que se pueden formar, en donde los protones ácidos que están presentes en los compuestos son capaces de reaccionar con bases inorgánicas u orgánicas. Las sales inorgánicas adecuadas incluyen aquellas que se forman con metales alcalinos, por ejemplo, sodio y potasio, magnesio, calcio y aluminio. Las sales orgánicas adecuadas incluyen aquellas que se forman con bases orgánicas tales como bases de amina, por ejemplo, etanolamina, dietanolamina, trietanolamina, trometamina, N-metilglucamina, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables también incluyen sales de adición de ácido formadas a partir de la reacción de porciones amina en el compuesto principal, con ácidos inorgánicos (por ejemplo los ácidos clorhídrico y bromhídrico) y ácidos orgánicos (por ejemplo ácido acético, ácido cítrico, ácido maleico, y los ácidos alcano-sulfónicos y areno-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico y ácido bencenosulfónico). Los ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen ésteres formados a partir de grupos carboxi, sulfoniloxi, y fosfoniloxi que están presentes en los compuestos. Cuando están presentes dos grupos acídicos, una sal o éster farmacéuticamente aceptable puede ser una mono-ácido-mono-sal o éster o una di-sal o éster, y de manera similar, cuando están presentes más de dos grupos acídicos, algunos o todos estos grupos se pueden salinizar o esterificar.

Los compuestos que se nombran en esta invención pueden estar presentes en una forma no salinizada o no esterificada, o en una forma salinizada y/o esterificada, y el nombramiento de dichos compuestos pretende incluir tanto al compuesto original (no salinizado y no esterificado) como a sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables. La presente invención incluyen las formas de sal y éster farmacéuticamente aceptables de la fórmula 1 y de la fórmula 2. Puede existir más de una forma de cristal de un enantiómero de la fórmula 1 o de la fórmula 2, y como tales también se incluyen en la presente invención.

Una composición farmacéutica de la invención puede contener opcionalmente, además de un compuesto de carbamato, por lo menos otro agente terapéutico que sea útil en el tratamiento de una enfermedad o condición asociada con la epilepsia o con la epileptogénesis, o con un

5 trastorno relacionado análogo de convulsión

Los métodos para formular las composiciones farmacéuticas han sido descritos en numerosas publicaciones tales como Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Segunda edición, revisada y extendida, volúmenes 1 a 3, editado por Lieberman et al, Pharmaceutical Dosage Forms: Parenteral

10 Medications Volúmenes 1 a 2, editado por Avis et al; y Pharmaceutical Dosage Forms Disperse Systems, volúmenes 1 y 2, editado por Lieberman et al, publicado por Marcel Dekker, Inc, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia en su totalidad y para todo los propósitos.

Las composiciones farmacéuticas generalmente se formulan

15 como estériles, sustancialmente isotónicas y en apeigamiento total con todas las regulaciones de la Práctica de la buena manufactura (GMP) de la U S Food and Drug Administration.

Equipo para usarlo en el tratamiento de la epilepsia o

20 epileptogénesis

Después de haber formulado un producto farmacéutico que comprende un compuesto de carbamato en un vehículo adecuado, se puede colocar en un contenedor apropiado y se puede marcar para el tratamiento de

la epilepsia o de la epileptogénesis. Adicionalmente, también se puede colocar en el contenedor otro producto farmacéutico que comprenda por lo menos otro agente terapéutico útil en el tratamiento de la epileptogénesis, epilepsia u otro trastorno o condición asociado con la epileptogénesis, y se puede marcar para el tratamiento de la enfermedad indicada. Dicha marca puede incluir, por ejemplo, instrucciones concernientes a la cantidad, la frecuencia y el método de administración de cada producto farmacéutico.

Aunque la descripción anterior se describió al detalle a manera de ejemplo con el propósito de hacer más claro su entendimiento, el experto en la técnica podrá apreciar que se pueden hacer ciertos cambios y modificaciones que están dentro de la descripción, y que se puede practicar sin alguna experimentación indebida dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas, que están presentadas como ilustración y no como limitación. Los siguientes ejemplos se proporcionan para ayudar al entendimiento de la invención, y no pretenden y no deben ser considerados como limitantes de ninguna manera de la invención que está descrita en las reivindicaciones.

EJEMPLOS

20

La actividad de un S-enantiómero aislado de la fórmula 1 (por ejemplo, la fórmula 7), se hace referencia en la presente como el "Compuesto de Prueba" o "TC" o "compuesto de prueba" se evaluó en los siguientes

experimentos para determinar la eficacia del compuesto para la neuroprotección y en el tratamiento de epileptogénesis en el modelo de epilepsia del óvulo temporal inducida por litio y pilocarpina en la técnica

5

EJEMPLO 1

Modelo de litio-pilocarpina de la epilepsia del óvulo

El modelo inducido en ratas por pilocarpina asociada con litio (Li-Pilo) produce la mayor parte de las características clínicas y neurofisiológicas de la epilepsia del óvulo temporal en humanos (Turski et al , 1989, Synapse 3:154-171, Cavaleiro, 1995, Ital J Neurol Sci 16:33-37). En ratas adultas, la administración sistémica de pilocarpina lleva al estado epiléptico (SE) La tasa de letalidad alcanza 30-50% durante los primeros días. En los animales sobrevivientes, el daño neuronal predomina dentro de la formación hipocampal, las cortezas piriformes y entorinal, el tálamo, el complejo amigdaloides, la neocorteza y la substantia nigra. Este periodo agudo de convulsiones es seguido por una fase "silente" libre de convulsiones que tiene una duración media de 14 a 25 días, después de la cual todos los animales reciben crisis convulsivas recurrentes espontáneas a la frecuencia usual de 2 a 5 por semana (Turski et al., 1989, Synapse 3:154-171, Cavaleiro, 1995, Ital J Neurol Sci 16:33-37; Dube et al , 2001, Exp Neurol 167:227-241)

Litio-pilocarpina y tratamientos con el compuesto de prueba

Se alojaron ratas macho Wistar que pesaban 225-250 g, provistas por el Janvier Breeding Center (Le Genest-St-Iste, Francia), bajo condiciones estándar controladas (ciclo de luz/oscuridad, 7 00 a m -7 00 p m luces encendidas), con alimento y agua disponibles ad libitum. Toda la
5 experimentación de animales se realizó de acuerdo con las reglas de la European Communities Council Directive del 24 de noviembre de 1986 (86/609/EECC), y el French Department of Agricultura (licencia N° 67-97). Para la implantación del electrodo, las ratas fueron anestesiadas con una inyección intraperitoneal de 2.5 mg/kg de diazepam (DZP, Valium, Roche,
10 Francia) y 1 mg/kg de clorhidrato de cetamina (Imalgene 1000, Rhone Merieux, Francia). Se colocaron cuatro electrodos de registro de un solo contacto en el cráneo, sobre la corteza parietal, dos a cada lado.

Inducción del estado epiléptico

15

Tratamiento con el compuesto de prueba y ocurrencia de las convulsiones recurrentes espontáneas (SRS)

Todas las ratas recibieron cloruro de litio (3 meq/kg, i p , Sigma, St Louis, Mo, E.U.A.), aproximadamente 20 horas después, los animales
20 fueron colocados en cajas de plexiglas, para registrar el EEG cortical de línea de base. Se administró bromuro de metiloscopolamina (1 mg/kg, s.c., Sigma) para limitar los efectos periféricos del convulsionante. Se indujo el SE inyectando clorhidato de pilocarpina (25 mg/kg, s.c., Sigma) 30 minutos

depués de metil-escopolamina Se registro EEG la actividad cortical de SE y se notaron cambios en el comportamiento

Los efectos de aumentar las dosis del compuesto de prueba fueron sustituidos en tres grupos de ratas Los animales del primer grupo recibieron 10 mg/kg del compuesto de prueba en forma intraperitoneal 1 hora después del surgimiento del SE (pilo-TC10) mientras que los animales de los grupos 2 y 3 recibieron 30 y 60 mg/kg del compuesto de prueba (pilo-TC30 y pilo-TC60), respectivamente

A otro grupo se le inyectó 2 mg/kg diazepam (DZP, i m) 1 hora después del inicio del SE que está en nuestro tratamiento estándar para mejorar la sobrevivencia de los animales después SE (pilo-DZP) El grupo de control recibió solución salina en vez de la pilocarpina y el compuesto de prueba (salina-salina) Las ratas con el pilo-compuesto de prueba sobrevivieron SE fueron inyectadas después de aproximadamente 10 horas de la primera inyección del compuesto de prueba con una segunda inyección intraperitoneal de la misma dosis del compuesto de prueba, y se mantuvieron con un tratamiento de 2 veces al día con el compuesto de prueba durante 6 días adicionales. Las ratas con Pilo-DZP recibieron una inyección de 1 mg/kg DZP el día de SE aproximadamente 10 horas después del primero. Después, las ratas con Pilo-DZP y con salina-salina recibieron dos veces al día un volumen equivalente de solución salina

Se investigaron los efectos del compuesto de prueba en el EEG y en la latencia a la ocurrencia de SRS, grabando diariamente con video los

animales durante 10 horas al día y la grabación de la actividad electrográfica dos veces a la semana durante 8 horas

Cuantificación de las densidades celulares

5 La cuantificación de las densidades celulares se realizó 6 días después del SE en ratas 8-pilo-DZP, 8-pilo-TC10, 7 pilo-TC30, 7 pilo-TC60, y en 6 ratas salina-salina 14 días después de SE, los animales fueron anestesiados profundamente con 1.8 g/kg pentobarbital (Dolethal® Vetoquino, Lure, Francia) Después se removieron los cerebros y se congelaron Se
10 cortaron rebanadas de 20 µm en serie en un criostato, se secaron al aire durante varios días antes de mancharlos con tionina.

La cuantificación de las densidades celulares se realizó con una rejilla microscópica de 1 cm² en cajas de 10x10 en secciones coronales de acuerdo con los coordinados estereotáxicos del atlas del cerebro de rata (Ver
15 Paxinos G, Watson C (1986) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinate, 2da ed Academic Press, San Diego)

Se realizaron los conteos celulares dos veces de una manera en ciego y el promedio de por lo menos 3 valores a partir de 2 secciones adyacentes en cada animal individual Los conteos involucraron solamente
20 células de más de 10 µm, las más pequeñas fueron consideradas como células gliales

Manchado con Timm

2 meses después del inicio de las convulsiones recurrentes espontáneas, se examinó el surgimiento de fibras musgosas en ratas, en el período crónico expuesto al compuesto de prueba o DZP y en 3 ratas salina-salina. Los animales fueron anestesiados profundamente y fueron
5 perfundidos en forma transcardiaca con una solución salina seguido por 10 ml de 1.5% (p/v) Na_2S en 0.1 M regulador de pH de fosfato, y 100 ml de formaldehído al 4% (v/v) en 0.1 M de regulador de pH de fosfato. Los cerebros fueron removidos del cráneo, se post-fijaron en formaldehído al 4% durante 3 a 5 horas y se cortaron secciones de 40 μm en un vibrátomo de
10 rebanado y se montaron sobre láminas recubiertas con gelatina.

Al siguiente día las secciones fueron reveladas en la oscuridad en una solución a 26°C de 50% (p/v) de goma arábiga (160 ml), regulador de pH de citrato de sodio (30 ml), 5.7% (p/v) de hidroquinona (80 ml) y 10% (p/v) de nitrato de plata (2.5 ml) durante 40–45 min. Se enjuagaron luego las
15 secciones con agua de la llave a 40°C durante 45 min por lo menos, se enjuagaron rápidamente con agua destilada y se dejaron secar. Se deshidrataron en etanol y se taparon con cubierta deslizando.

Se evaluó la ramificación de fibra musgosa de acuerdo con criterios descritos previamente en el hipocampo dorsal (Cavazos et al., 1994, J Neurosci 11:2795–2803), que es como sigue: 0 – sin gránulos entre las
20 puntas y la cresta del DG; 1 – gránulos esparcidos en la región supragranular en una distribución irregular entre las puntas y la cresta del DG, 2 – gránulos más numerosos en una distribución continua entre las puntas y la cresta del

DG, 3 – gránulos prominentes en un patrón continuo entre las puntas y la cresta, con manchas ocasionales de gránulos confluentes entre las puntas y la cresta; 4 – gránulos prominentes que forman una banda laminar densa congruente entre las puntas y la cresta y 5 – banda laminar densa congruente de gránulos que se extiende hacia dentro de la capa molecular interior

Análisis de datos

Para la comparación de las características del SE en animales con compuestos de pilo-solución salina y de pilo-prueba, se usó una prueba t no apareada de Student. Se realizó la comparación entre el número de ratas que capturan en ambos grupos, por medio de una prueba de ji al cuadrado. En cuanto a daño neuronal, se realizó el análisis estadístico entre los grupos, usando ANOVA seguido por una prueba de Fisher para comparaciones múltiples, usando programaría Statview (Fisher RA, 1946a, Statistical Methods for Research Workers (10a edición) Oliver & Boyd, Edinburgh, Fisher Ra, 1946b, The Design of Experiments (4 a edición) Oliver & Boyd, Edinburgh)

Características de comportamiento y de EEG del estado epiléptico por litio-pilocarpina

Se sometió un número total de ratas Sprague-Dawley que pesaban 250-330 g al SE inducido por li-pilo. Las características de comportamiento del SE fueron idénticas en los grupos con pilo-solución salina y pilo-compuestos de prueba. En el transcurso de 5 min después de la

inyección de pilocarpina, las ratas desarrollaron diarrea, piloerección y otras señales de estimulación colinérgica. Durante los 15-20 min siguientes, las ratas exhibieron meneo de cabeza, rascado, masticación y comportamiento exploratorio. Las convulsiones recurrentes comenzaron alrededor de los 15-20 min después de la administración de pilocarpina. Estas convulsiones que asociaron episodios de mioclonos de cabeza y de extremidades delanteras bilaterales con empinamiento y caída evolucionaron al SE aproximadamente 35-40 min después de la pilocarpina, como se describe previamente (Turski et al, 1983, Behav Brain Res 9:315-335)

10

Patrones del EEG durante el SE

Durante la primera hora del SE, en ausencia del tratamiento farmacológico, la amplitud del EEG aumentó progresivamente, mientras que la frecuencia disminuyó. En el transcurso de 5 min después de la inyección de pilocarpina, se reemplazó la actividad de EEG antecedente con actividad rápida de bajo voltaje en la corteza, mientras se presentaba un ritmo teta (5-7 Hz) en el hipocampo. A los 15-20 min, la actividad rápida de alto voltaje se sobrepuso al ritmo teta hipocámpico y se registraron los picos aislados de alto voltaje solamente en el hipocampo, mientras que la actividad de la corteza no cambió sustancialmente

20

A los 35-40 min después de la inyección de pilocarpina, los animales desarrollaron convulsiones electrográficas típicas con actividad rápida de alto voltaje presentes tanto en el hipocampo como en la corteza, los

cuales ocurrieron por primera vez como aumentos bruscos de actividad que precedían a las convulsiones y fueron seguidos por series continuas de picos de alto voltaje y picos múltiples que duraban hasta la administración de DZP o del compuesto de prueba. A aproximadamente 3-4 h del SE, el doble EEG hipocámpico se caracterizó por descargas electrográficas periódicas (PED aproximadamente una/s) en el grupo el pilo-DZP y con pilo-10 tanto en el hipocampo como en la corteza. La amplitud de la actividad antecedente de EEG fue baja en animales con pilo-TC60. A la 6-7h del SE, la actividad de picos estaba todavía presente en la corteza y el hipocampo en las ratas tratadas con DZP y TC10, mientras que la amplitud de EEG disminuyó y volvió a los niveles de línea de base en el hipocampo de las ratas con TC30 y en ambas estructuras de las ratas tratadas con TC60. No había diferencia entre los grupos con TC10, TC30 y TC60. A las 9 h del SE, se registraron todavía picos aislados en el hipocampo de ratas tratadas con el compuesto de prueba y ocasionalmente en la corteza. En ambas estructuras, la actividad subordinada fue de amplitud muy baja en ese momento.

Mortalidad inducida por el SE

Durante las primeras 48 h después del SE, el grado de mortalidad fue similar en ratas con pilo-DZP (23%, 5/22), ratas con pilo-TC10 (26%, 6/23) y ratas con pilo-TC30 (20%, 5/25). Se redujo grandemente la tasa de mortalidad en ratas con pilo-TC60, en las cuales alcanzó solamente el 4% (1/23). La diferencia fue estadísticamente significativa ($p < 0.01$).

Características de EEG de la fase silenciosa y ocurrencia de convulsiones recurrentes espontáneas

Los patrones EEG fueron similares en ratas con pilo-DZP y pilo-TC10, 30 ó 60. A las 24 y 48 h días después del SE, el EEG de línea de base se caracterizaba todavía por la ocurrencia de varios PED, en los cuales se podían sobreponer ondas y picos grandes. Entre 1 y 8 h después de la inyección del compuesto de prueba o de la inyección del vehículo, no hubo cambio en los grupos con pilo-DZP o con pilo-TC10. En las ratas con TC30 y TC60, la frecuencia y la amplitud de los PED disminuyeron tan pronto como 10 min después de la inyección y se reemplazaron con picos de gran amplitud en el grupo con TC30 y de baja amplitud en el grupo con TC60. A las 4 h después de la inyección, el EEG había vuelto a los niveles de línea de base en estos dos grupos. A los 6 días después del SE, el EEG era todavía de amplitud más baja que antes de la inyección de pilocarpina y en la mayoría de los grupos se podían registrar todavía picos, ocasionalmente en las ratas con pilo-DZP, -TC10 y -TC30. En las ratas con pilo-TC60, la frecuencia de picos de gran amplitud fue más alta que en todos los demás grupos.

Después de la inyección del compuesto de prueba o del vehículo, el registro de EEG no fue afectado por la inyección en los grupos con pilo-TZP y con pilo-TC10. En las ratas con pilo-TC30, la inyección indujo la ocurrencia de ondas lentas en el EEG tanto del hipocampo como de la corteza y una frecuencia de picos en las ratas con pilo-TC60.

Todas las ratas expuestas a DZP, TC10 y TC30 y estudiadas hasta la fase crónica desarrollaron SRS con una latencia similar. La latencia fue de 18.2 ± 6.9 días ($n = 9$) en ratas con pilo-AZP, 15.4 ± 5.1 días ($n = 7$) en ratas con pilo-TC10, 18.9 ± 9.0 días ($n = 10$) en ratas con pilo-TC30. En el grupo de ratas sometidas a TC60, un subgrupo de ratas se hizo epiléptico con una latencia similar al de los otros grupos, es decir 17.6 ± 8.7 días ($n = 7$), mientras que otro grupo de ratas se hizo epiléptico con una demora mucho más prolongada que variaba de 109 a 191 días después del SE (149.8 ± 36.0 días, $n = 4$) y una rata no se hizo epiléptica en una demora de 9 meses después del SE. La diferencia de la latencia al SRS entre pilo-DZP, pilo-TC10, pilo-TC30 y el primer subgrupo de ratas con pilo-TPM60 no fue estadísticamente significativa. Ninguna de las ratas con solución salina-solución salina ($n = 5$) desarrolló SRS.

Para calcular la frecuencia de SRS en ratas expuestas a pilocarpina, se midió la severidad de convulsión y las convulsiones distinguidas de la etapa III (convulsiones crónicas de los músculos faciales y las extremidades anteriores) y de las etapas IV-V (empinamiento y caída). La frecuencia de SRS de etapa III por semana en ratas con pilo-TZP y con pilo-compuestos de prueba fue variable entre los grupos. Fue baja, constante en los grupos con pilo-TZP y con pilo-TC60 (con acceso súbito temprano de SRS) durante las primeras tres semanas y había desaparecido durante la cuarta semana en el grupo con pilo-DZP. La frecuencia de SRS de etapa III fue más alta en el grupo con pilo-TC10, en el cual aumentó significativamente

sobre los valores de pilo-TZP durante las semanas 3 y 4. La frecuencia de SRS de etapa IV-V más severa fue la más alta durante la primera semana en la mayoría de los grupos, excepto con pilo-TC30 y TC60 con acceso súbito tardío de convulsión, en el cual la frecuencia de SRS fue constante durante las 4 semanas completas en el grupo con TC30 y durante las dos primeras semanas en el grupo con pilo-TC60 con acceso súbito tardío de SRS, en el cual no se registraron convulsiones de etapas IV-V después de la segunda semana. Se redujo significativamente la frecuencia de SRS de etapa IV-V en los grupos con TC10, TC30 y TC60 (con acceso súbito temprano de SRS) (2.3-6.1 SRS por semana) en comparación con el grupo con pilo-TZP (11.3 SRS por semana) durante la primera semana. Durante las semanas 2-4v, se redujo la frecuencia de SRS de etapas IV-V en todos los grupos en comparación con la primera semana, alcanzando valores de 2-6 convulsiones por semana, excepto en el grupo con pilo-TC60 con acceso súbito temprano de SRS, en el cual se redujo significativamente la frecuencia de convulsiones a 0.6-0.9 convulsión por semana en comparación con el grupo con pilo-TZP, en el cual la frecuencia de SRS varía de 3.3 a 5.8.

Densidades de células en el hipocampo, el tálamo y la corteza

En ratas con pilo-TZP comparadas con ratas con solución salina-solución salina, se disminuyó masivamente el número de células en la región CA1 del hipocampo (70% de pérdida de células en la capa de células piramidales), mientras que la región CA3 fue dañada menos extensivamente.

(54% de pérdida de células en CA3a y 31% en CA3b) En la circunvolución dentada, las ratas con pilo-TZP experimentaron extensiva pérdida de células en el hilio (73%), mientras que la capa de células de gránulos no exhibió daño visible Se observó daño similar en el hipocampo ventral, pero no se realizaron

5 conteos de células en esta región Se registró también daño extensivo en el núcleo talámico lateral (91% de pérdida de células), mientras que el núcleo talámico mediodorsal fue dañado más moderadamente (56%) En la corteza piriforme, la pérdida de células fue total y las capas III-IV, las cuales no continuaron siendo visibles y alcanzaron 53% en la capa II en ratas con pilo-

10 DZP En la corteza entorrinal dorsal, las capas II y III-IV experimentaron daño ligero (9 y 15%, respectivamente) La capa II de la corteza entorrinal ventral se preservó totalmente, mientras que las capas III-IV experimentaron una pérdida de células del 44%

En el hipocampo de los animales con pilo-compuesto de prueba,

15 se redujo la pérdida de células en comparación con las ratas con pilo-DZP en la capa piramidal CA1, en la cual la pérdida de células alcanzó 75% en animales con pilo-DZP y 35 y 16% en los animales con pilo-TC30 o pilo-TC60, respectivamente Esta diferencia fue estadísticamente significativa a las dos dosis del compuesto de prueba En la capa piramidal CAS, el compuesto de

20 prueba no proveyó alguna protección en el área CA3a, mientras que los 60 mg/kg de la dosis del compuesto de prueba fueron significativamente neuroprotectores en CA3b. En la circunvolución dentada, la pérdida en el hilio fue similar en animales con pilo-compuesto de prueba (69-72%) y con pilo-

DZP (73%) En los dos núcleos talámicos, la dosis de 60 mg/kg fue también protectora en la reducción del daño neuronal en 65 y 42% en el núcleo lateral y el mediodorsal, respectivamente En la corteza cerebral, el tratamiento con el compuesto de prueba proveyó protección neuronal en comparación con

5 DZP solamente a la dosis más alta, 60 mg/kg En las dos dosis más bajas, 10 y 30 mg/kg, la pérdida total de células y la desorganización de tejido observada en las capas III-IV de la corteza piriforme fue idéntica en ratas con pilo-DZP y ratas con pilo-compuesto de prueba y no permitió algún conteo en alguno de los grupos. En las capas II y III-IV de la corteza piriforme, el

10 tratamiento TC60 redujo el daño neuronal registrado en las ratas con pilo-DZP en 41 y 44%, respectivamente. En la corteza entorrinal neutral, se indujo la neuroprotección mediante la administración de TC60 en las capas III-IV y alcanzó 31% en comparación con las ratas con pilo-DZP En la corteza entorrinal, hubo un ligero empeoramiento de la pérdida de células en ratas con

15 pilo-TC10 en comparación con ratas con pilo-DZP en las capas III-IV de la corteza entorrinal dorsal (28% más de daño) y las capas III-IV de la corteza entorrinal ventral (35% más de daño). A las otras dosis del compuesto de prueba, la pérdida de células en la corteza entorrinal fue similar a la registrada en ratas con pilo-DZP.

20

Ramificación de fibras musgosas en el hipocampo

Todas las ratas que exhibían SRS en los grupos con pilo-DZP y con pilo-TPM mostraron intensidad similar de la coloración de Timm en la

capa molecular interior de la circunvolución dentada (evaluaciones 2-4) La coloración de Timm estuvo presente en las hojas tanto superiores como inferiores de la circunvolución. El valor medio de la evaluación de Timm en la hoja superior alcanzó 2.8 ± 0.8 en ratas con pilo-DZP ($n = 9$), 1.5 ± 0.6 en ratas pilo-TC10 ($n = 7$), 2.6 ± 1.0 en ratas con pilo-TC30 ($n = 10$) y 1.5 ± 0.7 en grupos en el grupo entero con ratas con pilo-TC60 ($n = 11$). Cuando se subdividió el grupo con pilo-compuesto de prueba a 60 mg/kg de acuerdo con latencia al SRS, el subgrupo con ocurrencia temprana de SRS mostró una evaluación de Timm de 1.8 ± 0.6 ($n = 6$) y el subgrupo de ratas con ocurrencia tardía o ausencia de SRS tuvo una evaluación de Timm de 1.2 ± 0.6 ($n = 5$). Los valores registrados en las ratas con pilo-DZP fueron en el aspecto estadístico significativamente diferentes de los valores del subgrupo con pilo-TC10 ($p = 0.032$) y aquel con pilo-TC60 con convulsiones tardías o nulas ($p = 0.016$).

15

Discusión y conclusiones

Los resultados del presente estudio muestran que un tratamiento de 7 días con el compuesto de prueba que comienza a 1 h después del acceso súbito de SE es capaz de proteger algunas áreas del cerebro contra daño neuronal, por ejemplo en la capa de células piramidales de las áreas CA1 y CA3b, el tálamo mediodorsal, las áreas II y II MV de la corteza piriforme y las capas III-IV de la corteza entorrinal ventral, pero solamente la dosis más alta del compuesto de prueba es decir 60 mg/kg. Esta dosis del compuesto de

20

prueba es capaz también de demorar la ocurrencia de SRS, por lo menos en un subgrupo de animales que se hizo epiléptico con una demora media que fue aproximadamente 9 veces más prolongada que en los otros grupos de animales y un animal no se hizo epiléptico en una demora de 9 meses después del SE

Estos resultados muestran que un compuesto con propiedades antiictales, que son las propiedades clásicas de la mayoría de los fármacos distribuidos como antiepilépticos, es capaz también de demorar la epileptogénesis, es decir de ser antiepileptogénico. Los datos del presente estudio muestran también que el tratamiento con el compuesto de prueba, cualquiera que sea la dosis usada, disminuye la severidad de la epilepsia, ya que disminuye el número de convulsiones de etapas IV-V, principalmente durante la primera semana de ocurrencia y durante el período entero de 4 semanas de observación con el tratamiento con el compuesto de prueba a 60 mg/kg. Además, en el grupo con TC10, hay un cambio a un aumento de la ocurrencia de convulsiones de etapa III menos severas que son más numerosas con pilo-DZP.

EJEMPLO 2

20

La finalidad de esta porción extendida del estudio fue seguir el estudio registrado en el ejemplo 1 mencionado anteriormente sobre las propiedades neuroprotectoras y antiepileptogénicas potenciales del mismo

compuesto de prueba (TC) en el modelo de litio-pilocarpina (li-pilo) de la epilepsia del lóbulo temporal. En el primer estudio, se demostró que el TC era capaz de proteger las áreas CA1 y CA3 del hipocampo, la corteza entorrinal, piriforme y ventral contra el daño neuronal inducido por el estado epiléptico (SE) li-pilo. La mayoría de sus propiedades neuroprotectoras ocurrieron a la dosis más alta estudiada, 60 mg/kg, y el tratamiento fue capaz de demorar la ocurrencia de convulsiones espontáneas en 36% (4 de 11) de las ratas. En el presente ejemplo, se estudian las consecuencias del tratamiento con dosis más altas del TC en el daño neuronal y la epileptogénesis.

10

El modelo de litio-pilocarpina de la epilepsia del lóbulo temporal

El modelo de epilepsia inducido en ratas por pilocarpina asociada con litio (li-pilo) reproduce la mayoría de las características clínicas neurofisiológicas de la epilepsia del lóbulo temporal humano (Véase Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA (1989) Review: Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy, Synapse 3:154-171; Cavalheiro EA (1995) The pilocarpine model of epilepsy. Ital J Neurol Sci 16:33-37).

20

En ratas adultas, la administración sistémica de pilocarpina conduce al SE, el cual puede durar hasta 25 h. La tasa de letalidad llega a 30-50% durante los primeros días. En los animales sobrevivientes, el daño neuronal predomina dentro de la formación del hipocampo, las cortezas

piriforme y entorrinal, el tálamo, el complejo amigdalóide, la neocorteza y la sustancia negra. Este período de convulsión aguda va seguido por una fase libre de conducción "silenciosa" que tiene una duración media de 14-25 días, después de la cual todos los animales exhiben convulsiones recurrentes espontáneas a la frecuencia usual de 2 a 5 por semana (Véase, Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA (1989) Review. Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy, *Synapse* 3:154-171, Cavalheiro EA (1995) The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 16:33-37; Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A (2001) Relationship between neuronal loss and interictal glucose metabolism during the chronic phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult rat. *Exp Neurol* 167:227-241))

Los fármacos antiepilépticos (AED) comunes no previenen la epileptogénesis y son tan sólo transitoriamente eficaces en convulsiones recurrentes

En el estudio previo, se estudiaron los efectos neuroprotectores y antiepiléptogénicos potenciales de aumentar las dosis del compuesto de prueba (TC) y se comparó con el tratamiento con diazepam (DZP) estándar dado en su mayor parte para prevenir la alta mortalidad. Esos datos muestran que un tratamiento de 7 días con 10, 30 ó 60 mg/kg del TC comenzando 1 h después del acceso súbito de SE es capaz de proteger algunas áreas del cerebro contra daño neuronal. Este efecto es estadísticamente significativo en

la capa de células piramidales de las CA1 y CA3b, el tálamo mediodorsal, las capas II y III-IV de la corteza piriforme y las capas III-IV de la corteza entorrinal ventral, pero solamente a la dosis más alta del TC, es decir 60 mg/kg. Además, parece que esta última dosis del TC es también la única que es capaz de demorar la ocurrencia de SRS, por lo menos en un subgrupo de animales que se hizo epiléptico con una demora media que fue aproximadamente 9 veces más prolongada que los otros grupos de animales y un animal no se hizo epiléptico en una demora de 9 meses después del SE.

En el presente estudio, se sometieron a prueba los efectos de diferentes dosis del compuesto de prueba (TC), es decir 30, 60, 90 y 120 mg/kg (TC30, TC60, TC90 y TC120), usando el mismo diseño que el estudio previo. Se comenzó el tratamiento una hora después del acceso súbito de SE y se trataron los animales con una segunda inyección de la misma dosis del fármaco. Este tratamiento temprano de SE fue seguido por un tratamiento con TC de 6 días. Este informe está relacionado con los efectos de las cuatro dosis diferentes de TC en el daño neuronal valorado en el hipocampo, las cortezas parahipocámpicas, el tálamo y la amígdala a los 14 días después del SE y en la latencia a las convulsiones epilépticas espontáneas y la frecuencia de las mismas.

20

Métodos

Animales

Se alojaron ratas Sprague-Dawley, machos adultos, provistas por Janvier Breeding Center (Le Genest-St-Isle, Francia) bajo condiciones estándar controladas, no atestadas, a 20-22°C (ciclo con luz/oscuras, 7:00 a m – 7:00 p m con las luces encendidas), con alimento y agua disponibles sin restricción. Se realizó toda la experimentación con animales de acuerdo con las normas de la Instrucción del Consejo de Comunidades Europeas del 24 de noviembre de 1986 (86/609/EEC) y el Departamento Francés de Agricultura (Licencia No 67-97)

10 Inducción del estado epiléptico, tratamiento con el compuesto de prueba (TC) y ocurrencia de SRS

Todas las ratas recibieron cloruro de litio (3 meq/kg, i p , Sigma, St Louis, Mo, E.U A) y aproximadamente 20 h después, todos los animales recibieron también bromuro de metilescopolamina (1 mg/kg, s c , Sigma) y se administró para limitar los efectos periféricos del convulsionante. Se indujo el SE, inyectando clorhidrato de pilocarpina (25 mg/kg, s c , Sigma) 30 min después de la metilescopolamina. Se estudiaron los efectos de aumentar la dosis del TC en 5 grupos de ratas. Los animales recibieron en cualquiera de los casos 2.5 mg/kg de DZP, i m , ó 30, 60, 90, ó 120 mg/kg de TC (TC30, TC60, TC90, TC120), i p , a 1 h después de acceso súbito del SE. El grupo de control recibió vehículo en lugar de pilocarpina en TC. Se inyectaron luego las ratas que sobrevivieron al SE después de 10 h después de la primera inyección de TC con una segunda inyección e p de 1.25 mg/kg de DZP para

el grupo con DZP o la misma dosis del TC como en la mañana y se mantuvieron bajo un tratamiento (s c) con el TC dos veces al día durante 6 días adicionales, mientras que las ratas con DZP recibieron inyección de vehículo

- 5 Se investigaron los efectos del DZP y las cuatro dosis del TC en la epileptogénesis, grabando por video diariamente los animales durante 10 h cada día. Se realizó la grabación de video por 4 semanas, durante las cuales se anotó la ocurrencia de la primera convulsión así como el número total de convulsiones durante el período entero. Se retiraron luego los animales del
- 10 sistema de grabación por video y se mantuvieron durante 4 semanas adicionales en las instalaciones para animales, antes de que fueran sacrificados después de un período total de 8 semanas de epilepsia. Las ratas que no exhibieron convulsiones se sacrificaron después de 5 meses de grabación por video.

15

Cuantificación de las densidades de células

- Se realizó la cuantificación de densidades de células en dos ocasiones después del SE. se estudió un primer grupo 14 días después del SE y el mismo estuvo compuesto por 7 ratas con DZP, 8 con TC30, 11 con
- 20 TC60, 10 con TC90, 8 con TC120 y 8 de control no sometidas al SE. Un segundo grupo usado para el estudio de la latencia al SRS se sacrificó ya sea 8 semanas después del primer SRS o a los 5 meses cuando no se pudo ver algún SRS en aquella demora y el mismo estuvo compuesto de 14 ratas con

DZP, 8 con TC30, 10 con TC60, 11 con TC90, 9 con TC120. En este momento, el conteo neuronal está todavía en progreso en el segundo grupo de animales estudiado en cuanto a epileptogénesis y no se incluirá en el presente informe el conteo a largo plazo y los datos referentes a la parte del

5 estudio

En cuanto al conteo neuronal, se anestesiaron los animales profundamente con 1.8 g/kg de pentobarbital (Dolethal® Vétoquil, Lure, Francia). Se removieron luego los cerebros y se congelaron. Se cortaron rebanadas de 20 μ m en serie en un crióstato, se secaron al aire durante varios

10 días antes de la tinción con tiónina. Se realizó la cuantificación de las densidades de células con una rejilla microscópica de 1 cm² de 10 x 10 cajas sobre secciones de corona de acuerdo con las coordenadas estereotáxicas del

15 atrás del cerebro de rata (Paxinos G, Watson C (1986) The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates, 2ª Ed. Academic Press, San Diego). Se colocó la

rejilla de conteo sobre un área bien definida de la estructura cerebral de interés y se llevó a cabo el conteo con una amplificación microscópica de 200 ó 400 veces definida para cada estructura cerebral o individual. Se realizaron dos veces los conteos de células sobre cada lado de las transacciones

20 adyacentes para cada región por parte de un observador individual ajeno al

tratamiento de los animales. Se promedió el número de células que se obtuvo en los 12 campos contados en cada estructura cerebral. Se usó este procedimiento para reducir al mínimo los errores potenciales que podrían resultar del conteo doble, dando lugar a la sobreestimación de los números de

células No se encontraron las neuronas que tocaban los bordes inferior y derecho de la rejilla. Los conteos implicaron solamente neuronas con cuerpos celulares mayores a 10 μm . Las células con cuerpos celulares pequeños se consideraron como células gliales y no se contaron

5

Análisis de datos

En cuanto al daño neuronal y la epileptogénesis, se realizó el análisis estadístico entre los grupos por medio de un análisis unidireccional de varianza, seguido por una prueba de Dunnett o Fisher después de esto,

10 usando programaría Statistica

Resultados

Características de comportamiento del estado epiléptico por litio-pilocarpina

15 Se sometió un número total de 143 ratas Sprague-Dawley que pesaban 250-330 g a SE inducido por litio-pilocarpina (li-pilo) En este número, 10 no desarrollaron SE, mientras que 133 ratas desarrollaron un SE característico completo por li-pilo Las características de comportamiento del SE fueron idénticas tanto en el grupo con li-pilo-DZP como con li-pilo-TC En 20 el transcurso de 5 min después de la inyección de pilocarpina, las ratas desarrollaron diarrea, piloerección y otras señales de estimulación colinérgica Durante los 15-20 min siguientes, las ratas exhibieron meneo de cabeza, rascado, masticación y comportamiento exploratorio Las convulsiones

recurrentes comenzaron alrededor de 15-20 min después de la administración de pilocarpina. Estas convulsiones que asociaron episodios de cabeza y de extremidad delantera bilateral con empujamiento y caída progresaron al SE a aproximadamente 35-40 min después de la pilocarpina, como se describe previamente (Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA (1989) Review; Cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse* 3:154-171; Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A (2001) Relationship between neuronal loss and interictal glucose metabolism during the chronic phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult rat. *Exp Neurol* 167:227-241; André V, Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A (2003) Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia* 44:893-903). El grupo de control no sometido al SE y que recibía litio y solución salina estaba compuesto de 20 ratas.

En el grupo de 57 animales dedicado al conteo de células a los 14 días después de SE, un número total de 13 ratas murió en el transcurso de las primeras 48 h después del SE. El grado de mortalidad varió con el tratamiento: murieron 36% (4/11) de las ratas con DZP, 33% (4/12) de las ratas con TC30, 8% (1/12) de las ratas con TC60, 0% (1/10) de las ratas con TC90 y 33% (4/12) de las ratas con TC120. El grupo con DZP, las 4 ratas murieron en las primeras 24 h después de SE. En el grupo de ratas con TC30, una rata

murio el día del SE una rata estaba muerta a las 24 h después del SE y dos ratas a las 48 h. En el grupo de ratas con TC60, una rata murio a las 48 h después del SE. En el grupo de ratas con TC120, dos ratas estaban muertas a las 24 h y dos a las 28 h después del SE

- 5 En el grupo de 55 animales dedicadas al estudio de la latencia al SRS y el conteo tardío de células, el grado de mortalidad en el transcurso de las primeras 48 h después del SE fue el siguiente murieron 7% (1/14) de las ratas con DZP, 27% (3/11) de las ratas con TC30, 0% (0/10) de las ratas con TC60, 0% (0/11) de las ratas con TC90 y 0% (0/9) de las ratas con TC120 En
- 10 el grupo de ratas con DZP, un rata murio durante las primeras 24 h después del SE En el grupo de TC30, dos ratas estaban muertas a las 24 h y una a las 48 h después del SE

15 Densidades de células en el hipocampo y la corteza en la fase temprana (14 días después del SE)

- En ratas con DZP comparadas con ratas de control, el número de neuronas disminuyó masivamente en la región CA1 del hipocampo (85% de desaparición en la capa de células piramidales) mientras que la región CA3 estaba dañada menos extensivamente (40% de pérdida) (cuadro 1 y figura 1)
- 20 En la circunvolución dentada, las ratas con DZP experimentaron pérdida neuronal extensiva en el hilio (65%), mientras que la capa de células granulares no mostraron algún daño evidente Se observó la misma

distribución de daño en el hipocampo ventral, pero no se realizaron conteos de células en esta región

En el tálamo, la pérdida neuronal fue moderada en los núcleos mediodorsales central y laterales, los dorsolaterales mediales dorsales y en los ventrales mediales (18, 24, 40 y 34 de desaparición, respectivamente), más marcada en el núcleo mediodorsal (40%) y grave en la división lateral ventral del núcleo dorso lateral (90%) (cuadro 1 y figura 2) En la amígdala, la pérdida neuronal fue moderada en el núcleo posterior ventral medial (38%) y más marcada en los núcleos basolateral y anterior dorsal medial (73 y 53% de disminución, respectivamente) No hubo daño neuronal en el núcleo central (cuadro 1 y figura 3)

En la corteza piriforme, la pérdida neuronal fue casi total en la capa II (94%) y dejó de ser realmente visible y alcanzó 66 y 89% en la capa II dorsal y ventral, respectivamente, en ratas con DZP comparadas con ratas de control tratadas con solución salina En la corteza entorrinal dorsal, las capas II y III/IV experimentaron daño ligero (18 y 24%, respectivamente) y en las capas ventrales II y II/IV, el daño alcanzó 22 y 74%, respectivamente (cuadro 1 siguiente y figura 4)

CUADRO 1

Efectos de aumentar las dosis del compuesto de prueba (TC) en el número de cuerpos celulares neuronales en el hipocampo, el tálamo, la amígdala y la corteza cerebral de ratas sometidas al SE por li-pilo

5

10

15

20

	Control (n=10=	pilo-DZP (n=7)	pilo-TC60 (n=8)	pilo-TC80 (n=11)	pilo-TC90 (n=10)	pilo-TC120 (n=8)
Hipocampo						
Area CA1	74 8 ± 1 5	10 9 ± 1 9**	39 9 ± 4 4****	31 9 ± 4 4****	47 7 ± 6 8**	85 5 ± 2 9**
Area CA3	52 1 ± 2 7	31 3 ± 2 9**	35 7 ± 1 8**	31 6 ± 1 4**	35 1 ± 2 9**	39 8 ± 1 5**
Hilio	98 4 ± 3 5	33 5 ± 3 0**	33 0 ± 3 2***	32 8 ± 3 3**	37 5 ± 3 1**	44 8 ± 2 9**
Talamo						
Mediodorsal medial	31 9 ± 0 9	16 4 ± 1 9**	11 5 ± 2 5**	19 1 ± 2 5**	23 1 ± 2 8**	28 8 ± 0 8**
Mediodorsal central	31 9 ± 1 2	26 3 ± 1 8**	26 9 ± 0 6*	24 1 ± 1 **	27 4 ± 1 5	29 9 ± 1 7*
Mediodorsal lateral	25 9 ± 0 6	19 6 ± 0 8**	20 5 ± 0 7**	18 9 ± 0 6**	22 ± 1 2**	24 4 ± 1 1**
Dorsolateral, medial, dorsal	102 2 ± 2 5	61 ± 6 3**	64 2 ± 9 3****	77 5 ± 3 9****	79 4 ± 3 1****	89 8 ± 3 7**
Dorsolateral, ventral lateral	97 8 ± 1 7	97 ± 2 5**	88 ± 2 8**	56 7 ± 8 7**	71 8 ± 5 3***	79 0 ± 4 7**
Central medial	113 1 ± 5 9	74 2 ± 7 4*	75 6 ± 7 7*	83 7 ± 9 6*	88 2 ± 8 5	108 2 ± 6 6*
Amígdala						
Basolateral	46 7 ± 1 2	12 8 ± 5 3**	27 3 ± 4 9***	27 8 ± 4 3****	40 7 ± 1 6**	42 7 ± 1 3**
Medial, dorsal anterior	84 3 ± 3 8	40 0 ± 2 5**	46 8 ± 5 0**	58 4 ± 2 8***	72 2 ± 5 7**	80 2 ± 2 6**
Medial, ventral posterior	35 1 ± 1 7	21 8 ± 2 4**	22 3 ± 1 8**	26 2 ± 2 9**	30 7 ± 3 7**	34 7 ± 1 7**
Corteza cerebral						
Piriforme, capa II dorsal	36 6 ± 0 8	12 6 ± 4 2**	15 7 ± 2 9**	27 5 ± 2 8****	32 4 ± 1 1**	35 2 ± 1 1**
Piriforme, capa II ventral	33 0 ± 0 8	36 ± 0 7**	72 ± 3 8**	13 7 ± 4 2**	18 4 ± 4 0**	30 5 ± 1 3**
Piriforme capa III	19 2 ± 0 7	12 ± 1 2**	18 ± 1 8**	64 ± 2 3**	9 ± 3 0**	15 ± 2 2**
Entornal, capa II, dorsal	29 ± 0 6	23 5 ± 0 7**	23 4 ± 0 6**	23 9 ± 0 5**	26 3 ± 0 9**	27 3 ± 0 5**
Entornal, capa II, ventral	26 8 ± 0 7	21 7 ± 1 3**	22 7 ± 0 9	23 3 ± 0 8**	25 4 ± 1 1*	25 1 ± 0 6
Entornal, capa III/ IV dorsal	26 2 ± 0 9	22 3 ± 0 5**	22 3 ± 0 5**	23 2 ± 0 8**	26 7 ± 0 8*	26 4 ± 0 7**
Entornal, capa III/ IV ventral	26 7 ± 1 7	77 ± 2 3**	13 2 ± 1 9**	16 5 ± 2 2**	23 7 ± 1 5**	24 5 ± 1 4**

*p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, diferencia estadísticamente significativa entre ratas con pilo-TC y de control con li-solución salina
*p ≤ 0.05, ** p ≤ 0.01, diferencias estadísticamente significativa entre ratas con pilo-TC y con pilo-DZP

En el hipocampo de los animales tratados con TC, se redujo significativamente la pérdida de células en comparación de las ratas con DZP en la capa de células piramidales CA1. Esta reducción fue marcada en ratas con TC, 60 o 90 (36-47% de pérdida de células) y prominente en el grupo con TC120 (12% de pérdida de células). Las diferencias fueron estadísticamente significantes en todas las dosis del TI (cuadro 1 y figura 1) En la capa piramidal CA3, hubo una tendencia a una ligera neuroprotección inducida por el compuesto de prueba, solamente a la dosis de 120 mg/kg, pero la diferencia con el grupo DZP no fue significativa En la circunvalación dentada, la pérdida de células en el hilio fue similar en los grupos con DZP y TC30, 60 y 90 (61-66% de desaparición) y hubo una ligera tendencia al daño reducido en el grupo con TC120 (53% de pérdida neuronal) en comparación con animales de DZP (66% de desaparición) Ninguna de estas diferencias fue estadísticamente significativa

El tálamo, la pérdida neuronal fue similar en ratas con DZP y TC30 y TC60. El TC fue significativamente protector a la dosis de 60 mg/kg en el núcleo dorsal medial dorso lateral y en las dos dosis mas altas, 90 y 190 mg/kg en todos los núcleos talámicos, aunque la diferencia no alcanzo el significado de los núcleos central medio dorsal y medial central en ratas con TC90 En ratas con TC120, se redujo considerablemente la desaparición neuronal en comparación con ratas con DZP. Vario de 4-19% el rubro de neuronas dejo de ser significativamente diferente de los animales de control, excepto en el núcleo dorsal medial dorso lateral (cuadro 1 figura2) En la

amígdala, el TC fue significativamente protector a la dosis de 30 mg/kg en el núcleo vaso lateral y a la dosis de 60 mg/kg, también en el núcleo anterior dorsal medial. A la dosis mas alta, el TC fue grandemente neuroprotector, en numero de neuronas dejo de ser significativamente diferente del nivel de control y alcanzo 86-99% del nivel de control de todos los núcleos de la amígdala (Cuadro 1 y figura 3).

En la corteza cerebral el tratamiento con el TC no protegió significativamente el área cortical en comparación con el tratamiento con DZP a la dosis de 30mg/kg. A 60 mg/kg, el TC redujo significativamente la perdida neuronal solamente en la capa II de la corteza piriforme dorsal (25% de desaparición en comparación con 66% en el grupo con DZP). A 90 y 120 mg/kg, el TC protegió significativamente las tres áreas de la corteza piriforme en comparación con el tratamiento con DZP y la dosis mas alta en TC, 120 mg/kg, la densidad diagonal alcanzo 78-96% de los niveles de control, incluso la corteza piriforme, la capa II y la capa III dorsales, en la neuropoblación neuronal de disipo casi totalmente en el grupo con DZP. En todas las capas de la corteza entorrinal, dorsal y ventral, las dos dosis mas bajas del TC, 30 y 60 mg/kg, no produjeron alguna neuroprotección. La dosis de 90 mg/kg del TC protegió significativamente las capas II y III/IV de la corteza entorrinal ventral (4 y 17% de daño restante en las capas II y II/IV de la parte dorsal y en la capa II de la parte ventral en comparación con 19 y 73% en el grupo DZP). A la dosis más alta del TC, 120 mg/kg, se protegieron todas las partes de la corteza entorrinal, tanto dorsal como ventral, y el número de neuronas en

estas áreas dejó de ser significativamente diferente del nivel en los controles (85-94% de neuronas sobrevivientes en comparación con 27-81% en el grupo con DZP)

5 Latencia a las convulsiones recurrentes y frecuencia de las
mismas

El latencia a las convulsiones espontáneas alcanzó un valor medio de 15.5 ± 2.3 días en el grupo con DZP (14 ratas) y fue similar (11.6 ± 2.5 días) en el grupo con TC30 (8 ratas). A concentraciones más altas del TC, se podían subdividir los animales en subgrupos con latencias cortas y largas. Se consideró una latencia corta como cualquier duración más corta que 40 días después del SE. Algunas ratas exhibieron una latencia a una primera convulsión espontánea que fue similar a la registrada en los grupos con DZP y TC, pero el número de ratas que exhibía estos valores de latencia corta disminuyó progresivamente con el aumento de la concentración del TC. Así a 30 mg/kg, 70% de las ratas (7/10) tenían latencias cortas a las convulsiones mientras que, a 90 a 120 mg/kg, este porcentaje alcanzó 36% (4/11) y 11% (1/9), respectivamente (cuadro 2 siguiente y figura 5).

CUADRO 2

**Efecto de aumentar la dosis del TC en la latencia a las convulsiones
espontáneas**

5	Tratamiento	Número de Animales	Latencia de la primera convulsión espontánea (días)		
	DZP	14	15 5 ± 2 34		
	pilo-TC30	8	11 6 ± 2 5		
10	pilo-TC60	10	2 grupos		
			Latencia corto (n=7)		Latente largo (n=3)
			17 4 ± 5 4		76 7 ± 15 6***
	pilo-TC90	11	3 grupos		
			Latente corto (n=4)	Latente largo (n=2)	No epiléptico (n=5)
			14 8 ± 5 7	52.0 ± 1 0**	150** **
pilo-TC120	9	3 grupos			
		Latente corto (n=1)	Latente largo (n=4)	No epiléptico (n=5)	
		13.0	84.5 ± 16 7** **	150** **	

*** p < 0.01, * p < 0.05, diferencias estadísticamente significantes en comparación con el grupo con pilo-DZP
** p < 0.01, * p < 0.05, diferencias estadísticamente significantes en comparación con el grupo con latencia corto

15 En los grupos con TC60, 90 y 120, el valor medio de las ratas con latencias largas fue similar y varió de 52 a 85 días. Finalmente, a las dos dosis más altas del TC, se pudo identificar un porcentaje de ratas que no desarrolló alguna convulsión en un duración de 150 días después del SE. El porcentaje de las ratas no epilépticas alcanzó 45% a ambas dosis del TC.

20 La frecuencia de convulsiones espontáneas fue similar durante las cuatro semanas del registro. Mostró una tendencia a ser más alta en los grupos con DZP y TC30, mientras que fue más baja en los grupos con TC60, 90 y 120 (figura 6). Esas diferencias no alcanzaron significado estadístico al

nivel de cada frecuencia semanal e individual, pero alcanzaron significado para el número total o medio de convulsiones durante las cuatro semanas

Se graficó también el número de convulsiones de acuerdo con la duración de la latencia a la primera convulsión espontánea. Los animales con latencia corto mostraron tendencia al desplegar 2 y/o 3 veces más convulsiones durante las cuatro semanas del registro de las ratas con un período largo de latencia. No se pudo realizar algún análisis estadístico, ya que el ANOVA no mostró algún significado, muy probablemente porque había solamente un animal en el subgrupo con latencia corta de los animales con TC120 (figura 7). Sin embargo, cuando se graficaron los volúmenes de latencia con respecto al número de convulsiones, hubo una correlación inversa significativa que dio como resultado una línea recta con un coeficiente de correlación de -0.4 (figura 8).

Para finalizar éste análisis, se realizaron dos mediciones más. La primera fue el conteo de células en los animales que se grabaron por video y continuaron durante dos meses después de la primera convulsión espontánea o fueron sacrificados a los cinco meses para estudiar la correlación potencial entre la extensión y la ubicación del daño cerebral y la ocurrencia tras las convulsiones espontáneas y/o la latencia a éstas. La segunda será realizar un seguimiento durante un año de la ocurrencia de convulsiones en un grupo de ratas para estudiar si los animales que se declaran "no epilépticos" a los cinco meses continuaran o no libres de convulsiones.

Los resultados del presente estudio muestran que un tratamiento con el TC que comienza a 1 h después del acceso súbito de SE inducido por li-pilo tiene propiedades neuroprotectoras en la capa de células piramidales CA1 del hipocampo, y todas las capas de la corteza piriforme y entorrinal ventral y dorsal. El TC protege también el tálamo y los núcleos de la amígdala. Sin embargo, el TC no es protector a la dosis de 30 mg/kg, excepto CA1, uno talámico y uno de la amígdala. A la dosis de 60 mg/kg, se protegen también la capa II de la corteza piriforme dorsal y un segundo núcleo de la amígdala. A 90 y 120 mg/kg, el fármaco protege la mayoría de las regiones cerebrales estudiadas, excepto la CA3 hipocámpica y el hilio de la circunvolución dentada. Las dos últimas estructuras más el núcleo talámico dorsal ventral dorsolateral son las únicas regiones en las cuales el número de neuronas sigue siendo significativamente diferente de los controles a la dosis de 120 mg/kg de TC. A partir de estos datos, las propiedades de neuroprotección extremadamente potentes del TC surgen con claridad. La molécula parece evitar la muerte neuronal en la mayoría de las regiones que pertenecen al circuito de la epilepsia límbica inducida por li-pilo, es decir, el hipocampo, el tálamo, la amígdala y las cortezas parahipocámpicas. Estas son todas las regiones en las cuales se ha detectado la señal de MRI en el transcurso de la epileptogénesis en ratas tratadas con li-pilo (Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ (2002a) Contribution of magnetic resonance imaging to the study of the lithium-polycarpine model of temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 43:325-335). La únicas dos regiones que no son protegidas eficientemente por

el TC son una capa de células piramidales CA3 y el hilio de la circunvolución dentada. La última región experimenta daño celular rápido y masivo (André V, Marescaux C, Nehlig A, Fritschy JM (2001) Alterations of the hippocampal GABAergic system contribute to the development of spontaneous recurrent seizures in the lithium-polycarpine model of temporal lobe epilepsy Hippocampus 11 452-468; Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ (2002a) Contribution of magnetic resonance imaging to the study of the lithium-polycarpine model of temporal lobe epilepsy in adult rats Epilepsia 43 325-335) y nada de la neuroprotección que se usó en estudios previos ha podido proteger esta estructura. Se ha identificado también sobre la base de estudios anteriores esa estructura como área fundamental en la iniciación y el mantenimiento de convulsiones epilépticas en el modelo de li-pilo (Dubé C, Marescaux C, Nehlig A (2000) A metabolic and neuropathological approach to the understanding of plastic changes occurring in the immature and adult rat brain during lithium-polycarpine induced epileptogenesis Epilepsia 41(Suppl 6):S36-S43).

Obviamente, los presentes datos demuestran que se puede evitar la epileptogénesis, aunque el daño permanezca completamente marcado en esta área. El conteo de células a largo plazo en el grupo de animales que se ha grabado con video podrá mostrar si la extensión del daño en esta región es crítica o no para la epileptogénesis en este modelo.

El tratamiento no afectó la latencia a la primera convulsión espontánea a la dosis de 30 mg/kg. A las 3 dosis más altas, un porcentaje de

animales desarrollaron epilepsia tan rápidamente como las ratas con DZP o TC30, pero la importancia relativa de este subgrupo se relacionó inversamente con la dosis del TC usado. Otro subgrupo de tamaño constante (2-4 animales por grupo) desarrolló epilepsia después de 4-6 veces de latencia más larga, mientras que a las dos dosis más altas del fármaco, 4-5 ratas no se habían hecho epilépticas después de 5 meses, es decir aproximadamente 10 veces la duración de la latencia corta y 2-3 veces la de la latencia larga. Esta demora en la ocurrencia de epilepsia se debe correlacionar con el número de neuronas protegidas en las cortezas basales en los animales. Esta suposición se basa en el hecho que se ha notado cierta heterogeneidad en la extensión de neuroprotección en las cortezas basales de los animales sometidos al conteo neuronal a corto plazo a los 14 días después del SE. Sin embargo, por el momento, se ha desarrollado conteo neuronal de los animales usados para el estudio de epileptogenesis y, por lo tanto, no se puede inferir alguna conclusión sobre una relación potencial entre el número de neuronas sobrevivientes en las cortezas basales y el índice o incluso la ocurrencia de epileptogenesis.

Los datos obtenidos en el presente estudio están en armonía con el estudio previo a este grupo que informa que la dosis de 60-mg/kg del compuesto de prueba (TC) protegió el hipocampo y las cortezas basales contra el daño neuronal y demoró la ocurrencia de convulsiones recurrentes (véase el ejemplo 1). Confirman que la protección de las cortezas basales podría ser un factor fundamental en la inducción de un efecto que modifique la

- enfermedad en el modelo de epilepsia con litio-pilocarpina. Se demostró anteriormente el papel fundamental de las cortezas basales como en iniciadores del proceso epiléptico, con el grupo, el modelo de litio-pilocarpina (André V, Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A (2003) Long-term
- 5 pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat *Epilepsia* 44:893-903, Roch C, Leroy C, Nehlig A, Narmer IJ (2002a) Contribution of magnetic resonante imaging to the study of the lithium-pilocarpine modelo f temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 43:325-335, Roch C, Leroy C,
- 10 Nehlig A, Narmer IJ(2002B) Predictive value of cortical injury for the development of temporal lobe epilepsy in P21-day-old rats a MRI approach using the lithium-pilocarpine model *Epilepsia* 43:1129-1136)

Referencias para el ejemplo 2

- 15 André V, Marescaux C, Nehlig A, Fritschy JM (2001)n Alterations of the hippocampla GABAergic system contribute to the development of spontaneous recurrent seizures in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy *Hippocampus* 11 452-468
- André V, Rigoulot MA, Koning E, Ferrendon A, Nehlig A (2003)
- 20 Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the ra *Epilepsia* 44 893-903.

Cavalheiro EA (1995) The pilocarpine model of epilepsy Ital J
Neurol Sci 16 33-37

Dubé C, Marescaux C, Nehlig A (2000) A metabolic and
neuropathological approach to the understanding of plastic changes
5 occurring in the immature and adult rat brain during lithium-pilocarpine induced
epileptogenesis Epilepsia 41 (Suppl 6) S36-S43

Dubé C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A (2001) Relationship
between neuronal loss and interictal glucose metabolism during the chronic
phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult ra
10 Exp Neurol 167 227-241

Paxinos G, Watson C (1986) The Rat Brain in the Stereotaxic
Coordinates, 2nd ed Academic Press, San Diego

Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ (2002a) Contribution of
magnetic resonance imaging to the study of the lithium-pilocarpine model of
15 temporal lobe epilepsy in adult rats Epilepsia 43 325-335

Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ (2002b) Predictive value of
cortical injury of the development of temporal lobe epilepsy in P21-day-old
rats a MRI approach using the lithium-pilocarpine model Epilepsia 43 1129-
1136

20 Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Batolotto ZA, Cavalheiro EA
(1989) Review: Cholinergic mechanisms and epileptogenesis The seizures
induced by pilocarpine a novel experimental model of intractable epilepsy
Synapse 3 154-171

El compuesto de prueba (TC) al cual se hace referencia en el ejemplo siguiente es el compuesto de fórmula 7 y el mismo compuesto que a los otros ejemplos 1 y 2 anteriores

5

EJEMPLO 3

El propósito de este estudio fue valor la farmacocinética (PK) del compuesto de prueba (TC) enseguida de la administración oral única y repetida en hombres adultos saludables a dosis clínicamente pertinentes

10

Métodos

Se realizaron dos estudios unicéntricos, controlado con placebo, doble ciego, de dosis ascendente en hombres sanos de ≥ 18 y ≤ 45 años. En el estudio 1 (N=70), los sujetos fueron aleatoriamente asignados a una sola dosis del Compuesto de Prueba (TC) o placebo. Se recibieron dosis escaladas como 100, 250, 400, 750, 1000, 1250, y 1500 mg. Los parámetros de PK se estimaron a partir de muestras de plasma y orina recolectadas hasta 3 días después de la dosis. El estudio 2 (N=53) evaluó el PK de dosis repetidas del compuesto de prueba (TC) en 4 grupos de dosis (100, 250, 500 o 750 mg). Dentro de cada grupo, 12 sujetos fueron asignados al tratamiento q12h con fármaco o placebo durante 1 semana y se cruzaron después de un período de lavado de 14 días. Los parámetros de PK se estimaron a partir de muestras de plasma y orina en los días 1 y 7.

Resultados

Dosis única: El compuesto de prueba (TC) se absorbió rápidamente después de administración oral. $C_{\max}$ y $AUC_{0-\infty}$ incrementaron en proporción con la dosis sobre la escala de 100-1500 mg. La $t_{\max}$ promedio varió de 1.3-2.7 h. Los valores de $t_{1/2}$ promedio (11.5 – 13.9 h), CL/F (2.87-3.67 L/h), y Vd/F (52.1-66.3 L/h) fueron similares para los 7 grupos de dosis.

Dosis repetidas: Las concentraciones en plasma del compuesto de prueba (TC) alcanzaron el estado estacionario después de 3-4 días según lo pronosticado a partir de su vida media de dosis única. La $t_{\max}$ promedio ocurrió 1.3-1.8 h después de la dosificación. Los valores de $t_{1/2}$ promedio (11.9-12.9 h) y CL/F (3.40-3.78 L/h) en estado estacionario fueron comparables con los parámetros de PK después de administración de la dosis única en el día 1 y en el estudio 1. $C_{\max}$ y AUC_{0-12} en estado estacionario incrementaron en proporción a la dosis.

Según lo esperado, hubo un grado moderado de acumulación del compuesto de prueba (TC). $C_{\max}$ y AUC_{0-12} fueron aproximadamente dos veces superiores en los días 7 con respecto al día 1 ($P < 0.001$). Los estimados de CL_R para el compuesto de prueba (TC) fueron $< 5\%$ de la depuración oral promedio, sugiriendo depuración no renal como el mecanismo principal para la eliminación del compuesto de prueba (TC).

Conclusiones

El compuesto de prueba (TC) presentó PK lineal después de las dosis única (100-1500 mg) y repetidas (100-750 mg 2 veces al día) Se absorbió rápidamente y tuvo una vida media de eliminación promedio de 11 5-13 9h, permitiendo una dosificación de dos veces al día Después de administración de q12h, el compuesto de prueba (TC) se acumuló dos veces y se depuró principalmente a través de una trayectoria no renal

EJEMPLO 4

10

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC)

Un hombre de 52 años de edad es admitido en el hospital para evaluación después de sufrir una convulsión presenciada mientras estaba en casa. Esta es la segunda convulsión sufrida por este paciente Las convulsiones están caracterizadas por movimientos tonico-clónicos y pérdida de conciencia con alguna incontinencia urinaria Un EEG resulta positivo para trastorno de convulsión. Un MRI realizado en el hospital no muestra anomalías estructurales aparentes del CNS El médico del paciente diagnostica epilepsia idiopática e inmediatamente inicia un régimen de tratamiento del compuesto de prueba (TC) a una dosis de 250 mg dos veces al día con el fin de prevenir convulsiones posteriores y proveer una dosis suficiente del compuesto de prueba para prevenir la extensión y agravamiento

de la epilepsia del paciente. El paciente tolera bien el régimen de tratamiento y no sufre convulsiones posteriores durante los próximos seis meses de seguimiento. Los EEG de seguimiento no muestran evidencia de avance de la enfermedad.

5

EJEMPLO 5

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC).

10 Un soldado de 23 años de edad es admitido en el hospital con una herida penetrante en la cabeza ocasionada por un fragmento de bomba. El fragmento entró en el lóbulo frontal derecho del cerebro y penetró aproximadamente 2.54 cm en el cerebro. El fragmento es retirado quirúrgicamente y el paciente se recupera bien con una mínima disfunción

15 neurológica. El paciente no tiene historial personal o familiar de un trastorno de convulsión y no manifiesta ninguna evidencia de un trastorno de convulsión después de la cirugía y los EEG resultan negativos para actividad convulsiva. El médico del paciente inmediatamente inicia un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC) a una dosis de 500 mg dos veces al día para evitar

20 el desarrollo de un trastorno de convulsión como resultado de la lesión. El tratamiento profiláctico continúa durante un año y en el seguimiento el paciente no muestra evidencia de desarrollo de un trastorno de convulsión. El

seguimiento del paciente continúa por un año adicional y no muestra evidencia de desarrollo de un trastorno de convulsión

EJEMPLO 6

5

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC).

Una mujer de 37 años de edad es admitida en el hospital después de sufrir trauma no penetrante en la cabeza en un accidente automovilístico. El paciente no tiene historial de ningún tipo de trastorno de convulsión y el historial médico personal y familiar es esencialmente negativo. La cabeza del paciente golpeó el tablero del auto y perdió la conciencia durante 30 minutos después del accidente. Un escaneo de CT muestra una pequeña contusión en la región frontal izquierda del cerebro y se diagnostica que el paciente tiene un trauma no penetrante en la cabeza con una concusión. El médico del paciente se preocupa por el posible desarrollo a futuro de un trastorno de convulsión como resultado de la lesión en el lóbulo frontal del paciente. El médico del paciente inmediatamente inicia un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC) a una dosis de 300 mg dos veces al día con el fin de prevenir el desarrollo de un trastorno de convulsión. El paciente tiene seguimiento durante un año y no muestra evidencia de desarrollo de convulsión. La dosis del compuesto de prueba se disminuye y se

detiene gradualmente y el paciente permanece sin convulsiones en un seguimiento dos años más tarde

EJEMPLO 7

5

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC).

Una mujer de 74 años de edad es admitida en el hospital después de un episodio en casa cuando desarrolló debilidad del lado derecho e incapacidad para hablar. Un MRI muestra una apoplejía de la arteria cerebral media izquierda. El paciente no tiene historial personal o familiar de convulsiones u otros problemas neurológicos. Además del cuidado de soporte rutinario, el médico del paciente inicia un régimen del compuesto de prueba (TC) a una dosis de 250 mg dos veces al día para prevenir el desarrollo de un trastorno de convulsión en el período de recuperación posterior a la apoplejía. El paciente es observado en seguimiento un año después y no hay evidencia de desarrollo de una convulsión y el medicamento se reduce gradualmente. El paciente continúa sin convulsiones en un seguimiento de dos años.

20

EJEMPLO 8

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC).

Un niño de 7 años de edad previamente con buena salud es observado en el consultorio de su médico después de haber tenido convulsiones repetidas en casa en el contexto de una fiebre de 105 grados secundaria a una infección respiratoria superior viral. El paciente se ha recuperado de la infección viral y no muestra signos de tener un trastorno de convulsión. El médico diagnostica crisis convulsivas febriles. El niño pesa 27 kilogramos y el médico decide iniciar un régimen del compuesto de prueba (TC) a una dosis de 7.1 mg/kg/día y por lo tanto el niño inicia con 100 mg dos veces al día para prevenir el desarrollo de un trastorno de convulsión. El paciente es observado en el seguimiento y en un año está libre de convulsiones. El medicamento continúa durante dos años y se reduce. El paciente no muestra evidencia de un trastorno de convulsión en el seguimiento a tres años.

15

EJEMPLO 9

Ejemplo profético de un régimen de tratamiento con el compuesto de prueba (TC)

Un hombre de 47 años de edad es admitido en el hospital para escisión de AVM prefrontal derecho. El paciente no tiene historial personal o familiar de trastorno de convulsión. Antes del procedimiento neuroquirúrgico, el médico del paciente inicia un régimen del compuesto de prueba a una dosis de 200 mg dos veces al día para reducir al mínimo el riesgo de desarrollar un

20

trastorno de convulsión posterior a la cirugía. El paciente es observado en seguimiento un año después del procedimiento y el medicamento se reduce y detiene. El paciente continúa reaccionando bien y no muestra evidencia de desarrollar un trastorno de convulsión en un seguimiento de tres años

5 después

La presente invención no estará limitada en los términos de las modalidades o ejemplos particulares descritos en esta solicitud, los cuales se presentan como ilustraciones sencillas de aspectos individuales de la invención. Se pueden realizar muchas modificaciones y variaciones de esta
10 invención sin apartarse de su espíritu y alcance, como será evidente para los expertos en la técnica. Los métodos y combinaciones funcionalmente equivalentes dentro del alcance de la invención, además de aquellos enumerados en la presente, serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior, ejemplos y dibujos anexos. Dichas
15 modificaciones y variaciones pretenden estar dentro del alcance de las reivindicaciones anexas. La presente invención estará solamente limitada por los términos de las reivindicaciones anexas, junto con el alcance total de los equivalentes a los cuales tienen derecho dichas reivindicaciones.

20

Referencias citadas

Todas las referencias citadas en la presente se incorporan a la misma como referencia en su totalidad y para los mismos propósitos en la misma medida que si cada publicación individual o patente o solicitud de

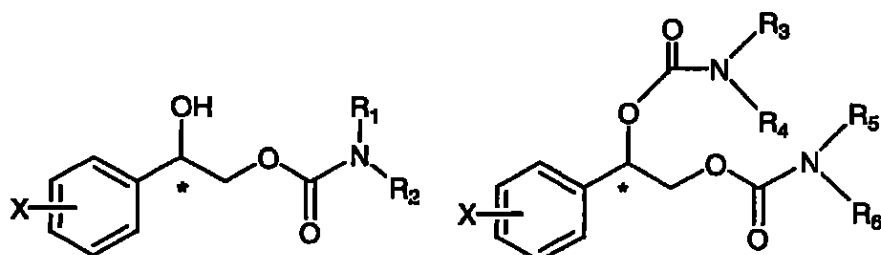
patente se indicara específica e individualmente como incorporada en su totalidad a la presente para cualquier propósito

La discusión de referencias en la presente tiene la intención simplemente de resumir las afirmaciones realizadas por sus autores y no se
5 hace admisión alguna de que cualquier referencia constituya la técnica anterior. Los solicitantes se reservan el derecho a cuestionar la precisión y pertinencia de las referencias citadas.

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

5 1 - Un método para tratar epileptogénesis, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)

10



Fórmula (I)

Fórmula (II)

15 en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con

20 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

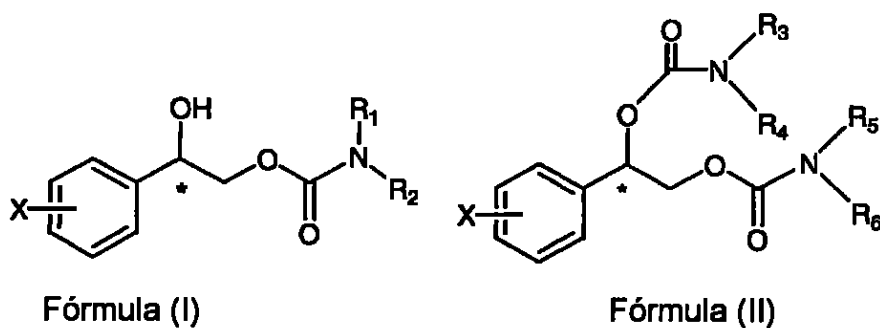
2.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X es cloro

3 - El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo

4.- El método de conformidad con la reivindicación 1, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de hidrógeno.

5 - Un método para tratar epileptogénesis, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) una cantidad terapéuticamente efectiva de un enantiómero, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)

15



en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con

20

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

6 - El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque X es cloro

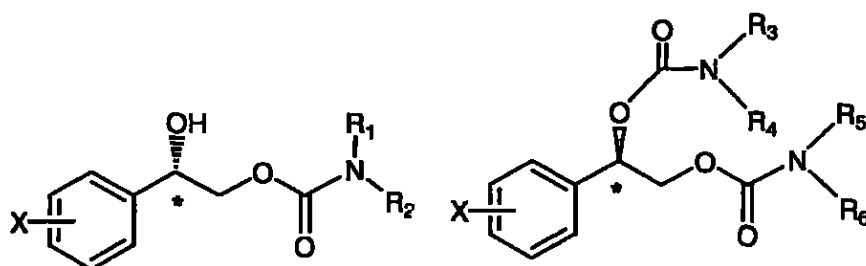
5 7.- El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo

8 - El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de
10 hidrógeno

9 - El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o más

15 10 - El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o más

11 - El método de conformidad con la reivindicación 5,
20 caracterizado además porque el enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) es un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa):



5

Fórmula (Ia)

Fórmula (IIa)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano).

12 - El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque X es cloro

15 13 - El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo

14 - El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de hidrógeno

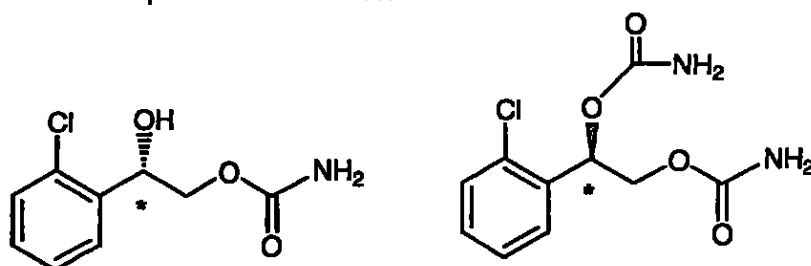
20 15 - El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que

consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o más

16 - El método de conformidad con la reivindicación 11, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que
5 consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o más

17.- El método de conformidad con la reivindicación 5, caracterizado además porque el enantiómero seleccionado del grupo que
consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) es un enantiómero seleccionado del
10 grupo que consiste en la fórmula (Ib) y fórmula (IIb) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

15



Fórmula (Ib)

Fórmula (IIb)

18 - El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que
consiste en la fórmula (Ib) y fórmula (IIb) predomina hasta el grado de
20 aproximadamente 90% o más

19 - El método de conformidad con la reivindicación 17, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que

consiste en la fórmula (Ib) y fórmula (IIb) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o más

20 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque el factor o factores de predisposición que colocan al paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) se seleccionan del grupo que consiste en lesión o trauma de cualquier tipo al CNS, procedimientos neuroquirúrgicos, actividades que presenten un riesgo de lesión al CNS, por ejemplo, actividades de combate, carreras de autos o caballos y deportes de contacto incluyendo boxeo; trauma en la médula espinal, infecciones del CNS, anoxia, apoplejía (CVA), historial de Ataques Isquémicos Transitorios (TIA); estenosis carotídea; historial de enfermedad de vasos ateroscleróticos; historial de embolias pulmonares, enfermedad vascular periférica, enfermedades autoinmunes que afectan el CNS, por ejemplo lupus; lesiones de nacimiento, por ejemplo, asfixia perinatal; paro cardíaco; procedimientos quirúrgicos vasculares terapéuticos o de diagnóstico, por ejemplo, endarterectomía carotídea o angiografía cerebral, hipotensión, lesión al CNS por embolias, hiper o hipoperfusión; hipoxia, predisposición genética conocida a trastornos conocidos por responder a AEGD, lesiones de ocupación de espacio del CNS, tumores cerebrales, por ejemplo, glioblastomas, sangrado o hemorragia en o alrededor del CNS, por ejemplo, sangrados intracerebrales o hematomas subdurales, edema cerebral; crisis convulsivas febriles; hipertemia, exposición a agentes tóxicos o venenosos, intoxicación o abstinencia de fármacos, por

ejemplo, cocaína, metanfetamina o alcohol; historial familiar de trastornos de convulsiones o un trastorno neurológico similar a convulsión relacionado con epilepsia o trastorno relacionado con convulsiones, historial de estado epiléptico; tratamiento actual con medicamentos que reducen el umbral de convulsiones, por ejemplo, carbonato de litio, torazina o clozapina, evidencia de marcadores o biomarcadores indirectos de que el paciente está en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico, por ejemplo, escaneo de MRI que muestra esclerosis hipocampal, niveles elevados en suero de productos de degradación neuronal, niveles elevados de factor neurotrófico ciliar (CNTF) o un EEG que sugiere un trastorno de convulsión o un trastorno neurológico similar a convulsión relacionado con epilepsia o un trastorno análogo relacionado con convulsión.

21 - El método de conformidad con la reivindicación 20, caracterizado además porque el factor o factores de predisposición que colocan al paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepileptogénico (un AEGD) se seleccionan del grupo que consiste en trauma cerrado o penetrante de cabeza, procedimientos neuroquirúrgicos, estenosis carotídea, apoplejía u otro accidente cerebrovascular (CVA), estado epiléptico y lesiones de ocupación de espacio del CNS

22 - El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque dicho factor o factores de predisposición son trauma cerrado de cabeza o trauma penetrante de cabeza o un procedimiento neuroquirúrgico.

23 - El método de conformidad con la reivindicación 21, caracterizado además porque dicho factor o factores de predisposición son apoplejía, otro accidente cerebrovascular (CVR), presencia de estenosis carotídea o ataques isquémicos transitorios

5 24 - El método de conformidad con la reivindicación 23, caracterizado además porque dicho factor de predisposición es estado epiléptico.

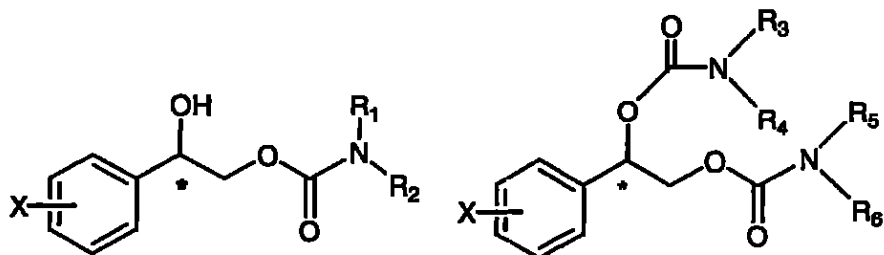
25 - Los métodos de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizados además porque dicho compuesto (o enantiómero) o una sal o
10 éster farmacéuticamente aceptable de los mismos se administra en una administración de combinación con uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos.

26 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 25, caracterizados además porque dichos uno o más de otros compuestos o
15 agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos que tienen una o más de las siguientes propiedades: actividad antioxidante, antagonismo del receptor NMDA; capacidad de aumentar la inhibición de GABA endógeno; actividad del inhibidor de NO sintasa, capacidad de unión a hierro, por ejemplo, un quelante de hierro, capacidad de unión a calcio, por
20 ejemplo, un quelante de Ca (II), capacidad de unión a zinc, por ejemplo, un quelante de Zn (II), la capacidad de bloquear canales de iones de sodio o calcio, la capacidad de abrir canales de iones de potasio o cloro, agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de abuso de sustancias

27 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 25, caracterizados además porque dichos uno o más compuestos se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antiepilépticos (AED)

28 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 27,
 5 caracterizados además porque dicho fármaco antiepiléptico (AED) se selecciona del grupo que consiste en carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, gabapentina; lamotigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, pregabalina, primidona, retigabina, talampanel, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida,
 10 benzodiazepinas, barbitúricos o hipnóticos sedantes

29 - Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un enantiómero, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o mezcla enantiomérica en donde predomina un
 15 enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II):



20

Fórmula (I)

Fórmula (II)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo; y, R₁, R₂,

R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en
5 halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano) y un portador o excipiente farmacéuticamente aceptable

30 - Un equipo que comprende formas de dosificación terapéuticamente efectivas de la composición farmacéutica de la reivindicación 29 en un empaque o contenedor adecuado junto con
10 información o instrucciones para el uso adecuado de la misma

31 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 5.7 mg/kg/día a aproximadamente 42.9 mg/kg/día

32 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5,
15 caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 6.4 mg/kg/día a aproximadamente 35.7 mg/kg/día

33 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 7.1 mg/kg/día a aproximadamente 28.6 mg/kg/día

20 34 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 7.9 mg/kg/día a aproximadamente 21.4 mg/kg/día.

35 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 8 6 mg/kg/día a aprcximadamente 17 1 mg/kg/día

5 36.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque dicho paciente no ha desarrollado epilepsia al momento de dicha administración

37.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque dicho paciente está en riesgo de desarrollar epilepsia al momento de dicha administración.

10 38 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día

15 39.- El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 450 mg/día a aproximadamente 2500 mg/día

40 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día

20 41 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 550 mg/día a aproximadamente 1500 mg/día

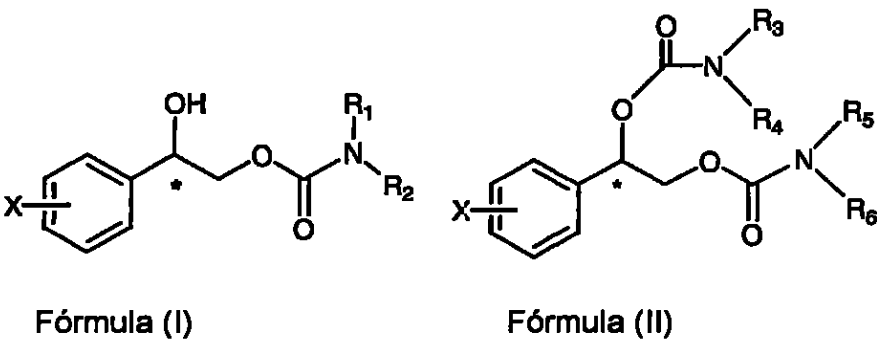
42 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque la cantidad terapéuticamente efectiva es de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día

43 - El método de conformidad con las reivindicaciones 1 o 5, caracterizado además porque dicha cantidad terapéutica se disminuye progresivamente a medida que el tratamiento del proceso epileptogénico avanza en dicho paciente

44 - El método de conformidad con las reivindicaciones 25, 26, 27 o 28, caracterizado además porque la cantidad de dicho uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos administrados en combinación con dicho compuesto (o enantiómero) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos se disminuye progresivamente a medida que el tratamiento del proceso epileptogénico avanza en dicho paciente

45.- Un método para tratar epilepsia, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepiléptico (un AED) una dosis de aproximadamente 5 7 mg/kg/día a aproximadamente 43 0 mg/kg/día de un compuesto, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste en fórmula (I) y formula (II)

20



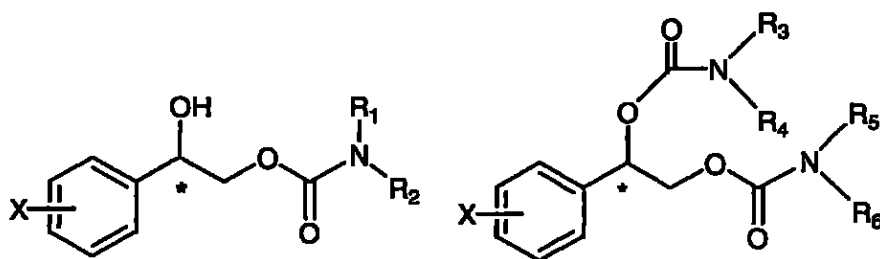
en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente
5 sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

46 - El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque X es cloro

10 47 - El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo

48.- El método de conformidad con la reivindicación 45, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de
15 hidrógeno.

49 - Un método para tratar epilepsia, que comprende administrar a un paciente en necesidad de tratamiento con un fármaco antiepiléptico (un AED) una dosis de aproximadamente 5 7 mg/kg/día a aproximadamente 43 0 mg/kg/día de un enantiómero, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable
20 del mismo, seleccionado del grupo que consiste en fórmula (I) y formula (II) o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II).



5

Fórmula (I)

Fórmula (II)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo de C₁-C₄; en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente
 10 sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

50 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque X es cloro

15 51 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo fenilo.

52 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de
 20 hidrógeno.

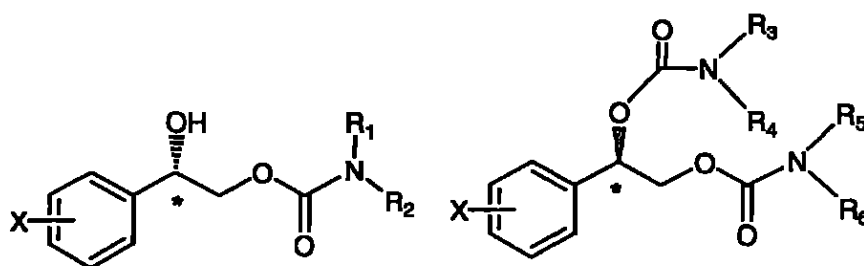
53 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que

consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o más

54 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que
5 consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o más

55 - El método de conformidad con la reivindicación 49, caracterizado además porque el enantiómero seleccionado del grupo que
consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) es un enantiómero seleccionado del
10 grupo que consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa)

15



Fórmula (Ia)

Fórmula (IIa)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
20 hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano)

56 - El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque X es cloro

57.- El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque X está sustituido en la posición orto del anillo
5 fenilo

58 - El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan de hidrógeno

59 - El método de conformidad con la reivindicación 55,
10 caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa) predomina hasta el grado de aproximadamente 90% o más.

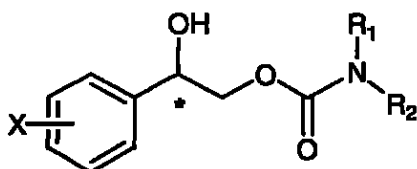
60 - El método de conformidad con la reivindicación 55, caracterizado además porque un enantiómero seleccionado del grupo que
15 consiste en la fórmula (Ia) y fórmula (IIa) predomina hasta el grado de aproximadamente 98% o más.

61 - El método de conformidad con la reivindicación 45 o 49, caracterizado además porque dicha epilepsia está caracterizada por convulsiones seleccionadas del grupo que consiste en convulsiones
20 epilépticas parciales, generalizadas y no clasificadas.

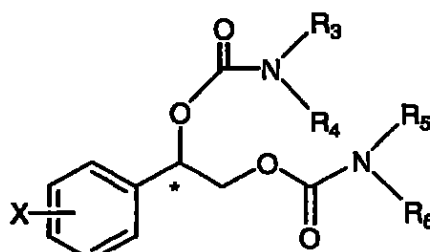
62 - Una composición farmacéutica que comprende una cantidad farmacéuticamente efectiva de un enantiómero, o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo, seleccionado del grupo que consiste

en la fórmula (I) y fórmula (II) o mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)

5



Fórmula (I)



Fórmula (II)

en donde fenilo está sustituido en X con uno a cinco átomos de halógeno
seleccionados del grupo que consiste en flúor, cloro, bromo y yodo, y, R₁, R₂,
R₃, R₄, R₅ y R₆ se seleccionan independientemente del grupo que consiste en
hidrógeno y alquilo de C₁-C₄, en donde alquilo de C₁-C₄ está opcionalmente
sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en
halógeno, alquilo de C₁-C₄, alcoxi de C₁-C₄, amino, nitro y ciano) y un portador
o excipiente farmacéuticamente aceptable

63 - Un equipo que comprende formas de dosificación
terapéuticamente efectivas de la composición farmacéutica de la
reivindicación 62 en un empaque o contenedor adecuado junto con
información o instrucciones para el uso adecuado de la misma

64 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49,
caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente
6.4 mg/kg/día a aproximadamente 35.7 mg/kg/día.

65.- El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 7.1 mg/kg/día a aproximadamente 28.6 mg/kg/día

5 66 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 7.9 mg/kg/día a aproximadamente 21.4 mg/kg/día.

67 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 8.6 mg/kg/día a aproximadamente 17.1 mg/kg/día

10 68.- El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 400 mg/día a aproximadamente 3000 mg/día.

69 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 15 450 mg/día a aproximadamente 2500 mg/día

70.- El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 500 mg/día a aproximadamente 2000 mg/día

71 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, 20 caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 550 mg/día a aproximadamente 1500 mg/día

72 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque la dosis administrada es de aproximadamente 600 mg/día a aproximadamente 1200 mg/día

73.- El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque dicho compuesto (o enantiómero) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos se administra en una administración de combinación con uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos

74 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 73, caracterizados además porque dichos uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos se seleccionan del grupo que consiste en compuestos que tienen una o más de las siguientes propiedades actividad antioxidante, antagonismo del receptor NMDA, capacidad de aumentar la inhibición de GABA endógeno; actividad del inhibidor de NO sintasa; capacidad de unión a hierro, por ejemplo, un quelante de hierro; capacidad de unión a calcio, por ejemplo, un quelante de Ca (II), capacidad de unión a zinc, por ejemplo, un quelante de Zn (II), la capacidad de bloquear canales de iones de sodio o calcio, la capacidad de abrir canales de iones de potasio o cloro, agentes terapéuticos útiles en el tratamiento de abuso de sustancias

75 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 73, caracterizados además porque dichos uno o más compuestos se seleccionan del grupo que consiste en fármacos antiepilépticos (AED)

76 - Los métodos de conformidad con la reivindicación 75, caracterizados además porque dicho fármaco antiepiléptico (AED) se selecciona del grupo que consiste en carbamazepina, clobazam, clonazepam, etosuximida, felbamato, gabapentina, lamotigina, levetiracetam, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, pregabalina, primidona, retigabina, talampanel, tiagabina, topiramato, valproato, vigabatrina, zonisamida, benzodiazepinas, barbitúricos o hipnóticos sedantes

77 - El método de conformidad con las reivindicaciones 45 o 49, caracterizado además porque dicha cantidad terapéutica se disminuye progresivamente con el tiempo

78 - El método de conformidad con la reivindicación 73, caracterizado además porque la cantidad de dicho uno o más de otros compuestos o agentes terapéuticos administrados en combinación con dicho compuesto (o enantiómero) o una sal o éster farmacéuticamente aceptable de los mismos se disminuye progresivamente con el tiempo

79 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 50 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II).

80 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 50 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en

donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)

81 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 100 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo
5 que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II).

82 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 200 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo
10 que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II).

83.- Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 250 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo
15 que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II).

84 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 400 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo
20 que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II)

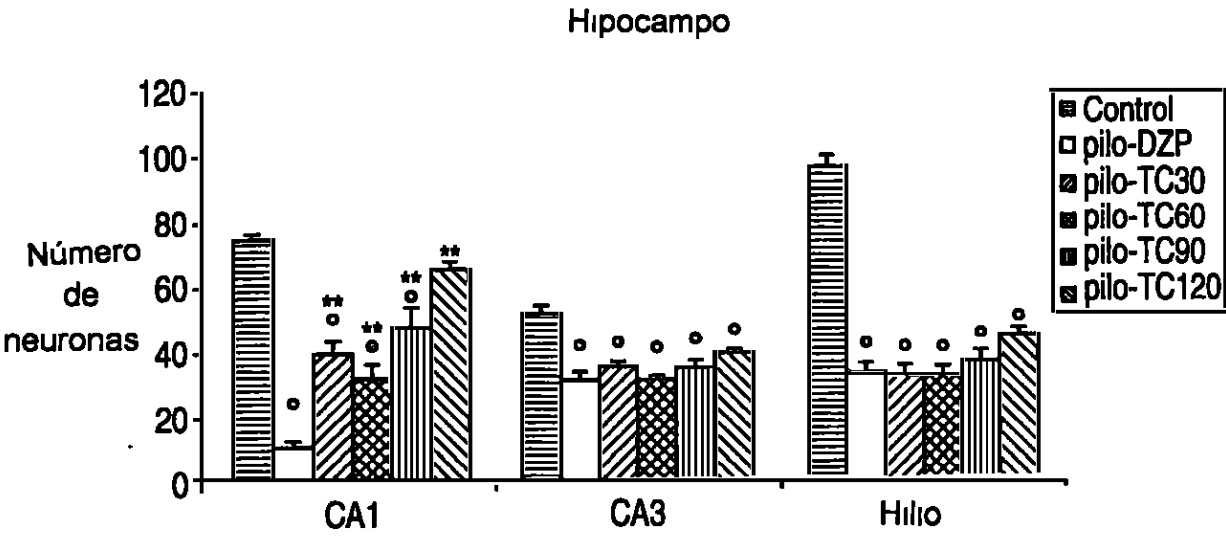
85 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 450 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la
5 fórmula (I) y fórmula (II)

86 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 500 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la
10 fórmula (I) y fórmula (II)

87 - Una forma de dosificación farmacéutica que comprende aproximadamente 600 mg de uno o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en la fórmula (I) y fórmula (II) o una mezcla enantiomérica en donde predomina un enantiómero seleccionado del grupo que consiste en la
15 fórmula (I) y fórmula (II)

1/8

FIG. 1

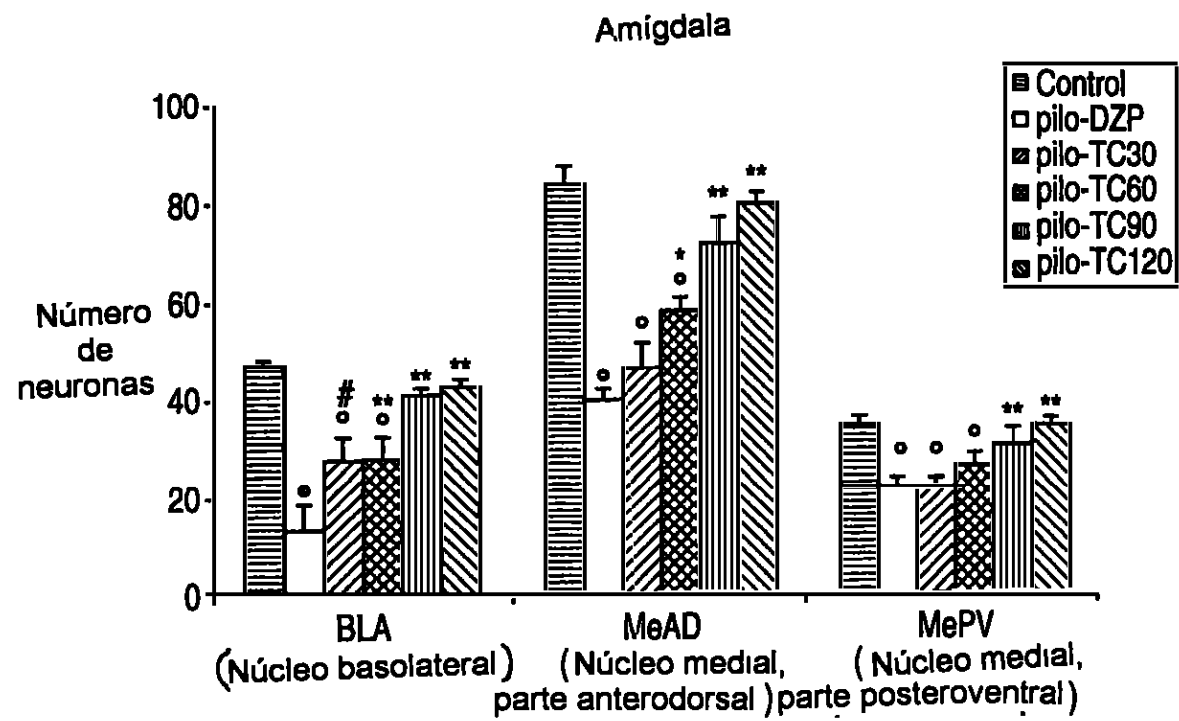


○ $p < 0.05$, * $p < 0.01$, diferencia estadísticamente importante entre ratas con pilo-TC y li-solución salina de control

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, diferencias estadísticamente importantes entre ratas con pilo-TC y pilo-DZP

2/8

FIG. 2



° $p < 0.05$, ° $p < 0.01$, diferencia estadísticamente importante entre ratas con

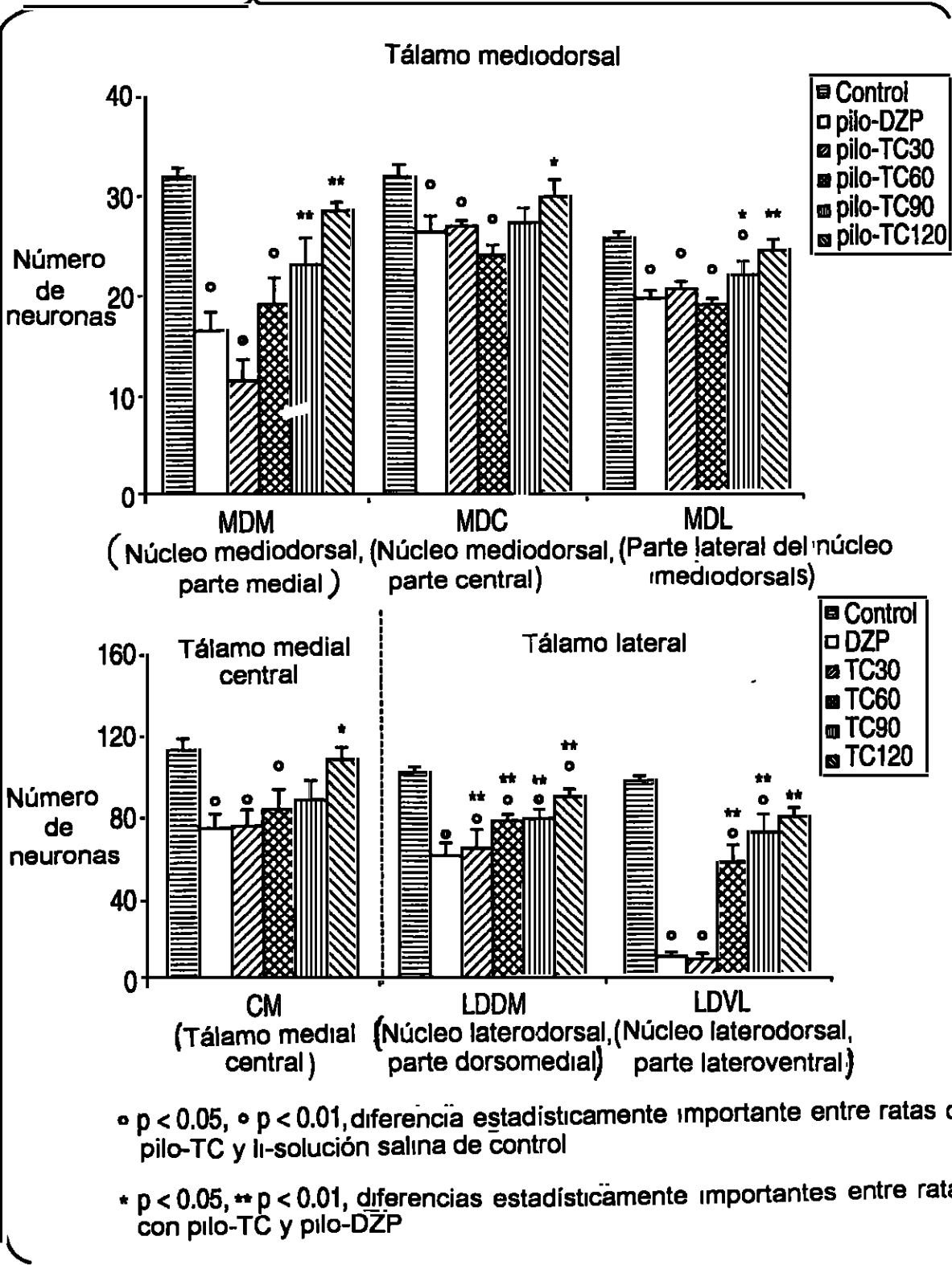
pilo-TC y li-solución salina de control

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, diferencias estadísticamente importantes entre ratas

con pilo-TC y pilo-DZP

3/8

FIG. 3



4/8

FIG. 4

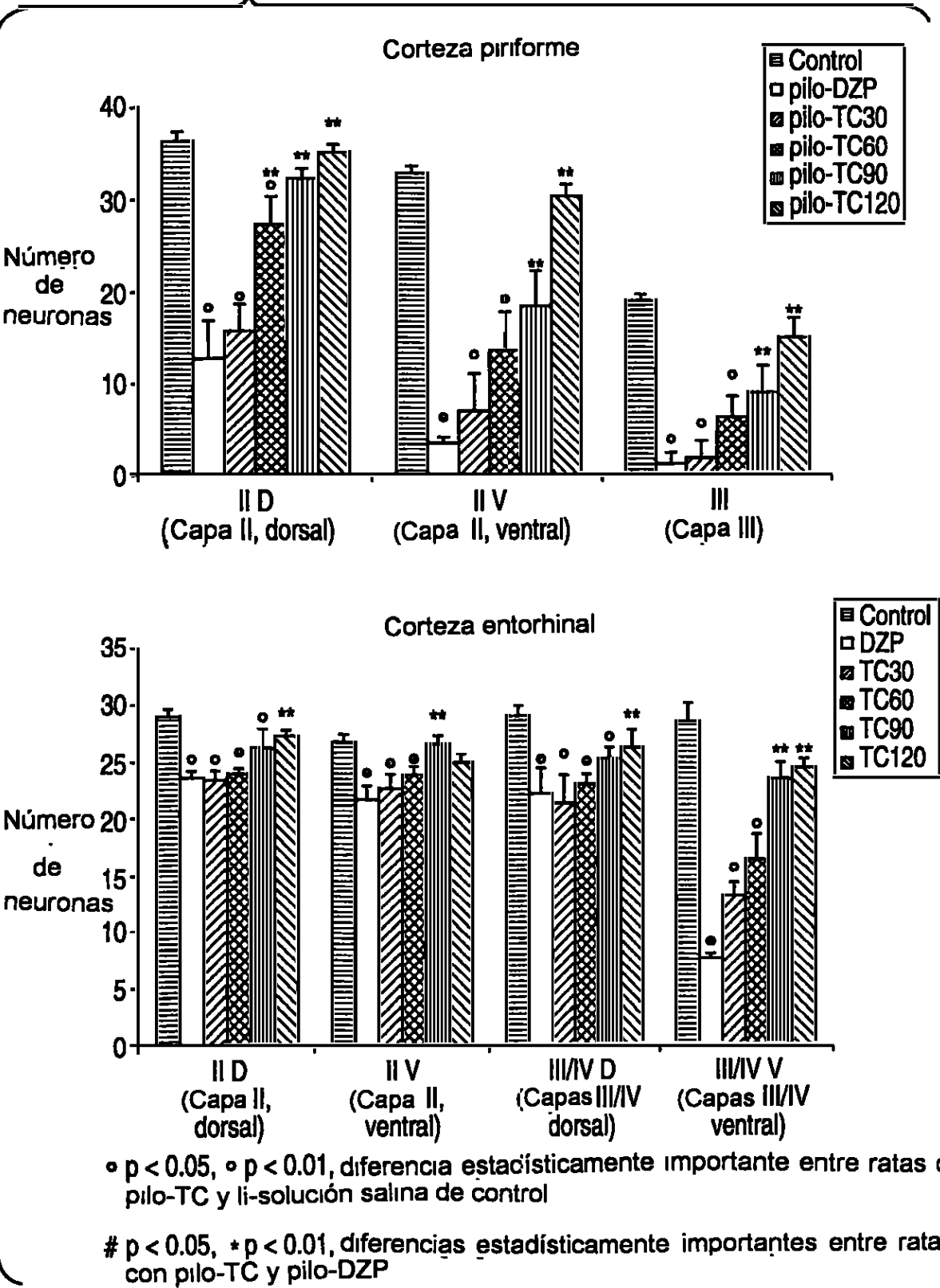
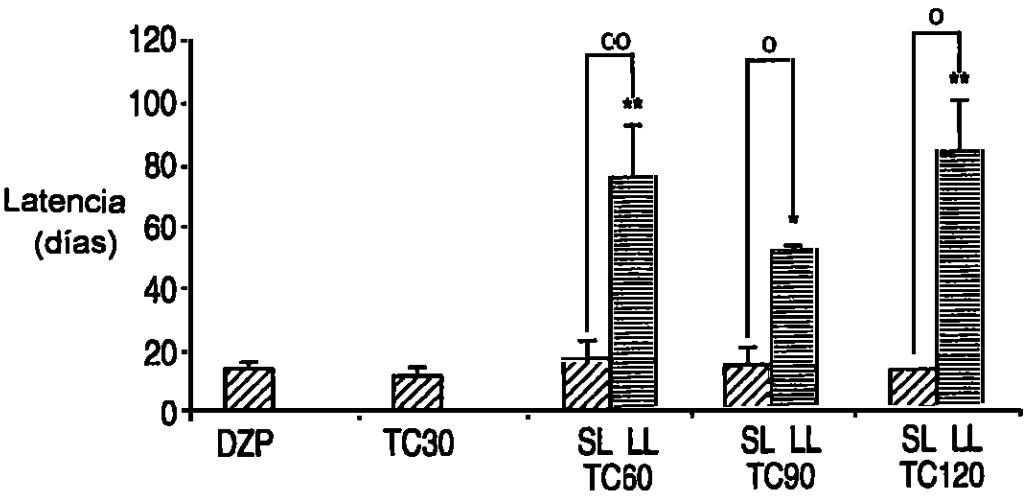


FIG. 5

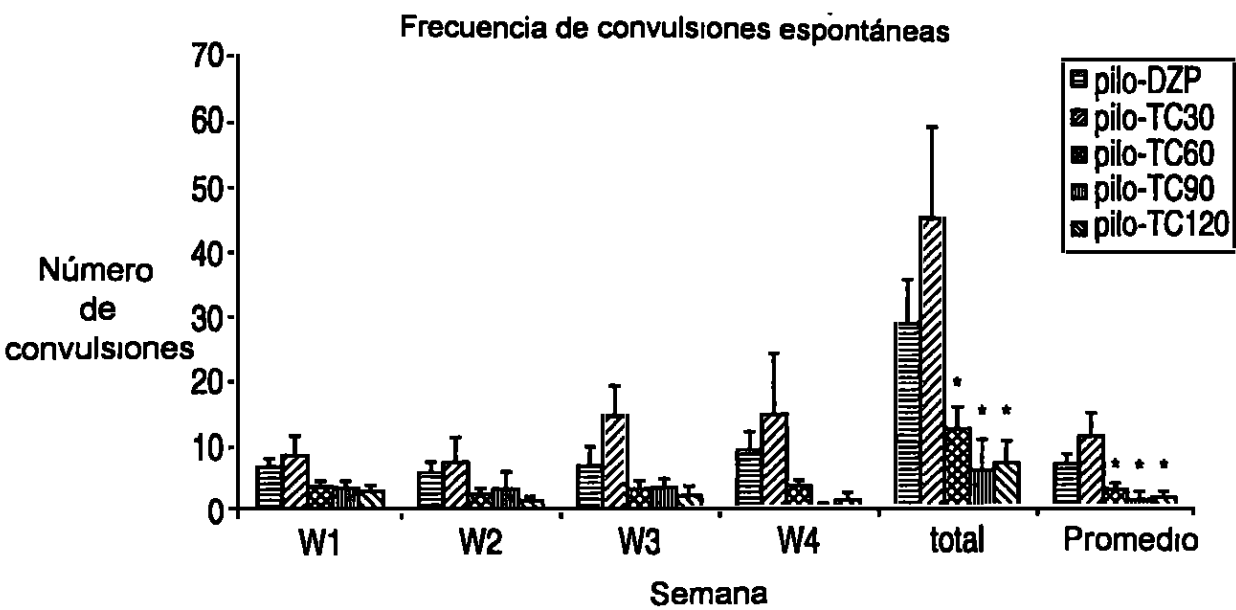


SL : Latencia corta
LL : Latencia larga

** p < 0.01, * p < 0.05, diferencias estadísticamente importantes comparadas con el grupo pilo-DZP

°°p < 0.01, °p < 0.05, diferencias estadísticamente importantes comparadas

FIG. 6



* $p < 0.05$, diferencia estadísticamente importante comparada con el grupo pilo-TC30 (prueba t de Dunnet post-hoc)

7/8

FIG. 7

Relación entre latencia y el número de convulsiones

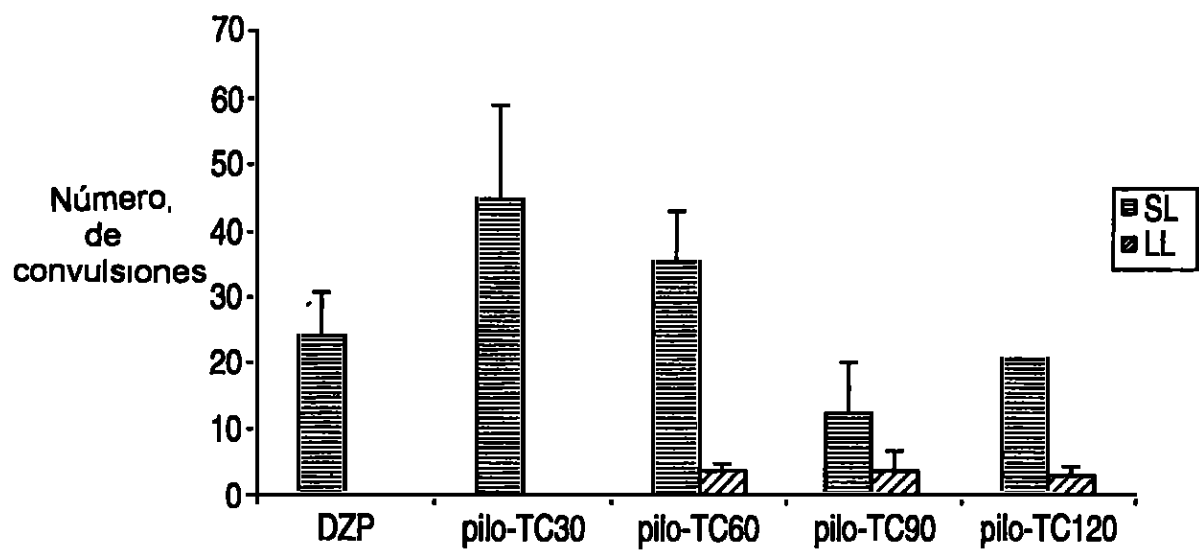
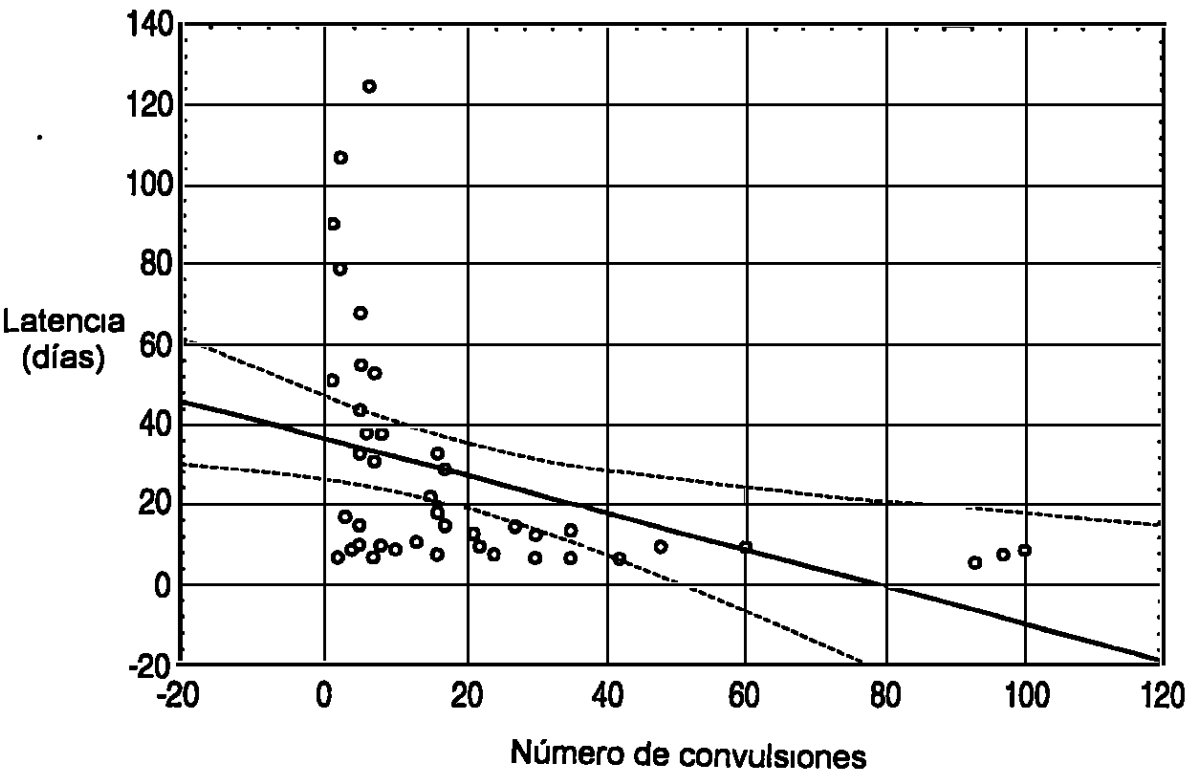


FIG. 8

Correlación entre latencia y el número de convulsiones
Coeficiente de correlación de Pearson $R = -0.4$ ($p=0.007$)



0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form PCT/RO/101 PCT Request	
0-4-1	Prepared Using	PCT-SAFE [EASY mode] Version 3.50 (Build 0002.173)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	PRD-2320 PCT
I	Title of Invention	METHODS FOR TREATING EPILEPTOGENESIS AND EPILEPSY
II	Applicant	
II-1	This person is	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States
II-4	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.
II-5	Address	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgium
II-6	State of nationality	BE
II-7	State of residence	BE
II-8	Telephone No.	732-524-5352
II-9	Facsimile No.	732-524-2808
II-10	e-mail	pherridg@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or Inventor	
III-1-1	This person is	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	CHOI, Yong Moon
III-1-5	Address	101 Windsor Drive Pine Brook, New Jersey 07058 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	GORDON, Robert
III-2-5	Address	2 Hobbs Court Robbinsville, New Jersey 08691 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	NOVAK, Gerald P.
III-3-5	Address	17 Concord Lane Skillman, New Jersey 08558 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	PLATA-SALAMAN, Carlos R.
III-4-5	Address	870 SugarBush Ridge Zionsville, Indiana 46077 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	US
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	TWYMAN, Roy E
III-5-5	Address	3355 Byron Drive Doylestown, Pennsylvania 18901 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

III-6	Applicant and/or inventor	
III-6-1	This person is	applicant and inventor
III-6-2	Applicant for	US only
III-6-4	Name (LAST, First)	WHITE, H. Steve
III-6-5	Address	3734 East Viewcrest Circle Salt Lake City, Utah 84124 United States of America
III-6-6	State of nationality	US
III-6-7	State of residence	US
III-7	Applicant and/or inventor	
III-7-1	This person is	applicant and inventor
III-7-2	Applicant for	US only
III-7-4	Name (LAST, First)	ZHAO, Boyu
III-7-5	Address	105 Weymouth Circle Lansdale, Pennsylvania 19446 United States of America
III-7-6	State of nationality	US
III-7-7	State of residence	US
IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence	
	The person identified below is hereby/ has been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address	JOHNSON & JOHNSON 1 Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, New Jersey 08933 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	732-524-5352
IV-1-4	Facsimile No.	732-524-2808
IV-1-5	e-mail	pherridg@corus.jnj.com
IV-1-6	Agent's registration No.	27,200
IV-2	Additional agent(s)	additional agent(s) with same address as first named agent
IV-2-1	Name(s)	HERRIDGE, Peter, L. (42,658)
V	DESIGNATIONS	
V-1	The filing of this request constitutes under Rule 4.9(a), the designation of all Contracting States bound by the PCT on the international filing date, for the grant of every kind of protection available and, where applicable, for the grant of both regional and national patents.	

VI-1	Priority claim of earlier national application		
VI-1-1	Filing date	16 September 2004 (16.09.2004)	
VI-1-2	Number	60/610,276	
VI-1-3	Country	US	
VI-2	Priority claim of earlier national application		
VI-2-1	Filing date	12 July 2005 (12.07.2005)	
VI-2-2	Number	60/698,625	
VI-2-3	Country	US	
VI-3	Priority claim of earlier national application		
VI-3-1	Filing date	11 August 2005 (11.08.2005)	
VI-3-2	Number	60/707,242	
VI-3-3	Country	US	
VI-4	Priority document request		
	The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3	
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)	
VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	5	✓
IX-2	Description	85	-
IX-3	Claims	17	-
IX-4	Abstract	1	✓
IX-5	Drawings	8	-
IX-7	TOTAL	116	

	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-8	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-SAFE physical media	-	✓
IX-19	Figure of the drawings which should accompany the abstract		
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V.	
X-1-2	Name of signatory	Peter L. Herridge	
X-1-3	Capacity	Proxy Holder	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP
10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



INTERNATIONAL PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/033947 A3

(51) International Patent Classification:
A61K 31/27 (2006 01)

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al, JOHNSON & JOHNSON, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/032861

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW

(22) International Filing Date:
15 September 2005 (15 09 2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/610,276 16 September 2004 (16 09 2004) US
60/698,625 12 July 2005 (12 07 2005) US
60/707,242 11 August 2005 (11 08 2005) US

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

(71) Applicant (for all designated States except US):
JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE],
Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE)

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOI, Yong Moon [US/US], 101 Windsor Drive, Pine Brook, New Jersey 07058 (US) GORDON, Robert [US/US], 2 Hobbs Court, Robbinsville, New Jersey 08691 (US) NOVAK, Gerald P. [US/US], 17 Concord Lane, Skillman, New Jersey 08558 (US) PLATA-SALAMAN, Carlos R. [US/US], 870 SugarBush Ridge, Zionsville, Indiana 46077 (US) TWYMAN, Roy E [US/US], 3355 Byron Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US) WHITE, H. Steve [US/US], 3734 East Viewcrest Circle, Salt Lake City, Utah 84124 (US) ZHAO, Boyu [US/US], 105 Weymouth Circle, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US).

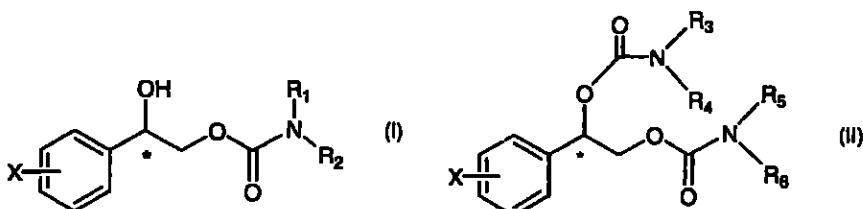
Published:

— with international search report

(88) Date of publication of the international search report:
29 June 2006

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: USE OF 2-PHENYL-1, 2-ETHANEDIOL- (DI) CARBAMATES FOR TREATING EPILEPTOGENESIS AND EPILEPSY



(57) Abstract: This invention is directed to methods for preventing, treating, reversing, inhibiting or arresting epilepsy and epileptogenesis in a subject comprising administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, Formula (I) Formula (II) wherein phenyl is substituted at X with one to five halogen atoms selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine, and, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl, wherein C₁-C₄ alkyl is optionally substituted with phenyl (wherein phenyl is optionally substituted with substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro and cyano)

WO 2006/033947 A3

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
30 March 2006 (30.03.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/033947 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

84124 (US) ZHAO, Boyu [US/US], 105 Weymouth Circle, Lansdale, Pennsylvania 19446 (US)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/032861

(74) Agents: JOHNSON, Phillip, S. et al, JOHNSON & JOHNSON, 1 Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, New Jersey 08933 (US)

(22) International Filing Date:
15 September 2005 (15.09 2005)

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/610,276 16 September 2004 (16 09.2004) US
60/698,625 12 July 2005 (12 07 2005) US
60/707,242 11 August 2005 (11 08 2005) US

(71) Applicant (for all designated States except US): JANSSEN PHARMACEUTICA, N.V. [BE/BE], Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse (BE)

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG)

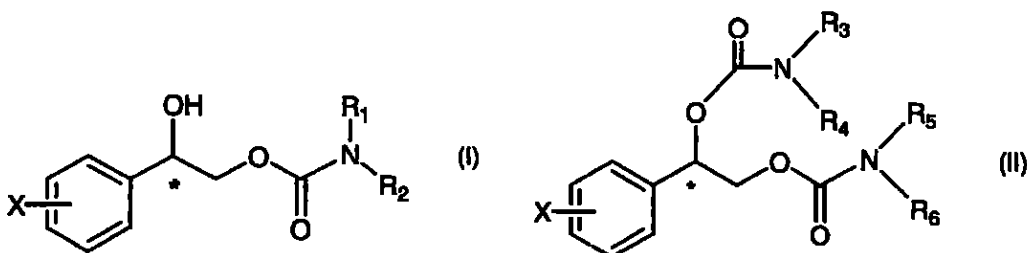
(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): CHOI, Yong Moon [US/US], 101 Windsor Drive, Pine Brook, New Jersey 07058 (US) GORDON, Robert [US/US], 2 Hobbs Court, Robbinsville, New Jersey 08691 (US) NOVAK, Gerald P. [US/US], 17 Concord Lane, Skillman, New Jersey 08558 (US) PLATA-SALAMAN, Carlos R. [US/US], 870 SugarBush Rdge, Zionsville, Indiana 46077 (US). TWYMAN, Roy E [US/US], 3355 Byron Drive, Doylestown, Pennsylvania 18901 (US) WHITE, H. Steve [US/US], 3734 East Viewcrest Circle, Salt Lake City, Utah

Published:
— without international search report and to be republished upon receipt of that report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette

(54) Title: METHODS OF TREATING EPILEPTOGENESIS AND EPILEPSY



(57) Abstract: This invention is directed to methods for preventing, treating, reversing, inhibiting or arresting epilepsy and epileptogenesis in a subject comprising administering to the subject in need thereof a therapeutically effective amount of a compound selected from the group consisting of Formula (I) and Formula (II), or a pharmaceutically acceptable salt or ester thereof, Formula (I) Formula (II) wherein phenyl is substituted at X with one to five halogen atoms selected from the group consisting of fluorine, chlorine, bromine and iodine, and, R₁, R₂, R₃, R₄, R₅ and R₆ are independently selected from the group consisting of hydrogen and C₁-C₄ alkyl, wherein C₁-C₄ alkyl is optionally substituted with phenyl (wherein phenyl is optionally substituted with substituents independently selected from the group consisting of halogen, C₁-C₄ alkyl, C₁-C₄ alkoxy, amino, nitro and cyano)

WO 2006/033947 A2

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
T/US2005/032861

181

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61K31/27

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	US 5 854 283 A (CHOI ET AL) 29 December 1998 (1998-12-29) cited in the application column 3, lines 12-43; claims 1-6	1-87
X	US 5 698 588 A (CHOI ET AL) 16 December 1997 (1997-12-16) cited in the application column 2, line 53 - column 3, line 21; claims 1-7	1-87
X	US 6 103 759 A (CHOI ET AL) 15 August 2000 (2000-08-15) cited in the application column 3, line 23 - column 4, line 17; claims 1-12	1-87
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C☒ See patent family annex

* Special categories of cited documents

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance, the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *A* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

3 April 2006

Date of mailing of the international search report

10/04/2006

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel (+31-70) 340-2040, Tx 31 851 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3018

Authorized officer

Engl, B

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No
X	WO 02/067921 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7, line 5 - page 10, line 5 page 13, line 20 - page 15, line 13 page 15, line 15 - page 17, line 7 -----	1-87
X	WO 02/067924 A (ORTHO-MCNEIL PHARMACEUTICAL, INC) 6 September 2002 (2002-09-06) page 7, line 9 - page 9, line 25 page 11, line 26 - page 12, line 32 page 13, line 30 - page 15, line 27 page 15, line 30 - page 17, line 12 -----	1-87
A	US 2002/099418 A1 (NARITOKU DEAN K ET AL) 25 July 2002 (2002-07-25) column 22, line 45 - column 23, line 27 -----	1-87
A	US 2002/156070 A1 (MACDONALD TIMOTHY L) 24 October 2002 (2002-10-24) column 22, line 62 - column 23, line 12 column 25, line 53 - column 26, line 56 -----	1-87

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
T/US2005/032861

183

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5854283	A	29-12-1998	AU 1320597 A WO 9726241 A1 US 5698588 A	11-08-1997 24-07-1997 16-12-1997
US 5698588	A	16-12-1997	AU 1320597 A WO 9726241 A1 US 5854283 A	11-08-1997 24-07-1997 29-12-1998
US 6103759	A	15-08-2000	US 6127412 A US 2001034365 A1	03-10-2000 25-10-2001
WO 02067921	A	06-09-2002	BR 0207644 A CA 2439475 A1 CN 1505506 A CZ 20032300 A3 EP 1408953 A1 HU 0303243 A2 JP 2004533415 T NO 20033802 A PL 364638 A1 US 2002198257 A1	09-03-2004 06-09-2002 16-06-2004 12-01-2005 21-04-2004 28-01-2004 04-11-2004 22-10-2003 13-12-2004 26-12-2002
WO 02067924	A	06-09-2002	BR 0207832 A CA 2439292 A1 CN 1503666 A CZ 20032312 A3 EP 1368021 A1 HU 0303261 A2 JP 2004525905 T MX PA03007716 A NO 20033799 A NZ 527989 A PL 364640 A1 US 2002193433 A1	22-06-2004 06-09-2002 09-06-2004 16-06-2004 10-12-2003 28-01-2004 26-08-2004 12-11-2004 10-09-2003 23-12-2005 13-12-2004 19-12-2002
US 2002099418	A1	25-07-2002	US 2002099417 A1	25-07-2002
US 2002156070	A1	24-10-2002	US 6538024 B1	25-03-2003



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Washington, DC 20590-0001
www.uspto.gov

PT/PH errydc

APPL NO	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/6 10,276	09/16/2004		160	PRD-2320 PRV	5		

000027777
PHILIP S JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

RECEIVED

SEP 20 2004

CONFIRMATION NO. 9187

FILING RECEIPT



OC00000001410585

J&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed 10/18/2004

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U S APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please write to the Office of Initial Patent Examination's Filing Receipt Corrections, facsimile number 703-746-9195. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Roy E Twyman Doylestown, PA,
Boyu Zhao, Lansdale, PA,

Power of Attorney:

Peter Herridge-42658

If Required, Foreign Filing License Granted: 10/15/2004

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/610,276**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Methods of treating epileptogenesis

RECEIVED

NOV 9 2004

PATENT PARALEGAL GROUP

**LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER
Title 35, United States Code, Section 184
Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15**

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related applications(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)), the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)), the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER FOR PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22113-1450
www.uspto.gov

APPL NO	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
00/698,625	07/12/2005		200	PRD-2500 USPSP	8		

000027777
PHILIP S JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

CONFIRMATION NO. 2114

FILING RECEIPT



OC000000016634086

RECEIVED

AUG 01 2005

I&J PAT. DKT. SECTION

Date Mailed 07/28/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Roy E. Twyman, Doylestown, PA;
Boyue Zhao, Lansdale, PA,

Power of Attorney:

Peter Herndge-42658

If Required, Foreign Filing License Granted: 07/27/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/698,625**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Methods of treating epileptogenesis

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U S patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process **simplifies** the filing of patent applications on the same invention in member countries, but **does not result** in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U S patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet, "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199 or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER Title 35, United States Code, Section 184 Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related application(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)), the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)), the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy.

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).



UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office
Address: COMMISSIONER OF PATENTS
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450
www.uspto.gov

APPL NO	FILING OR 371 (c) DATE	ART UNIT	FIL FEE REC'D	ATTY DOCKET NO	DRAWINGS	TOT CLMS	IND CLMS
60/707,242	08/11/2005		450	PRD-2520 USPSP	8		

000027777
PHILIP S. JOHNSON
JOHNSON & JOHNSON
ONE JOHNSON & JOHNSON PLAZA
NEW BRUNSWICK, NJ 08933-7003

CONFIRMATION NO. 5152

RECEIVED

FILING RECEIPT



OC000000016851862

AUG 26 2005

I&I PAT. DKT SECTION

Date Mailed 08/24/2005

Receipt is acknowledged of this provisional Patent Application. It will not be examined for patentability and will become abandoned not later than twelve months after its filing date. Be sure to provide the U.S. APPLICATION NUMBER, FILING DATE, NAME OF APPLICANT, and TITLE OF INVENTION when inquiring about this application. Fees transmitted by check or draft are subject to collection. Please verify the accuracy of the data presented on this receipt. If an error is noted on this Filing Receipt, please mail to the Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria Va 22313-1450. Please provide a copy of this Filing Receipt with the changes noted thereon. If you received a "Notice to File Missing Parts" for this application, please submit any corrections to this Filing Receipt with your reply to the Notice. When the USPTO processes the reply to the Notice, the USPTO will generate another Filing Receipt incorporating the requested corrections (if appropriate).

Applicant(s)

Roy E. Twyman, Doylestown, PA
Boyue Zhao, Lansdale, PA,
Gerald P. Novak, Skillman, NJ,
Yong M. Choi, Pine Brook, NJ,
Robert Gordon Robbinsville, NJ.

Power of Attorney: None

If Required, Foreign Filing License Granted: 08/23/2005

The country code and number of your priority application, to be used for filing abroad under the Paris Convention, is **US60/707,242**

Projected Publication Date: None, application is not eligible for pre-grant publication

Non-Publication Request: No

Early Publication Request: No

Title

Methods of treating epileptogenesis and epilepsy

PROTECTING YOUR INVENTION OUTSIDE THE UNITED STATES

Since the rights granted by a U.S. patent extend only throughout the territory of the United States and have no effect in a foreign country, an inventor who wishes patent protection in another country must apply for a patent in a specific country or in regional patent offices. Applicants may wish to consider the filing of an international application under the Patent Cooperation Treaty (PCT). An international (PCT) application generally has the same effect as a regular national patent application in each PCT-member country. The PCT process simplifies the filing of patent applications on the same invention in member countries, but does not result in a grant of "an international patent" and does not eliminate the need of applicants to file additional documents and fees in countries where patent protection is desired.

Almost every country has its own patent law, and a person desiring a patent in a particular country must make an application for patent in that country in accordance with its particular laws. Since the laws of many countries differ in various respects from the patent law of the United States, applicants are advised to seek guidance from specific foreign countries to ensure that patent rights are not lost prematurely.

Applicants also are advised that in the case of inventions made in the United States, the Director of the USPTO must issue a license before applicants can apply for a patent in a foreign country. The filing of a U.S. patent application serves as a request for a foreign filing license. The application's filing receipt contains further information and guidance as to the status of applicant's license for foreign filing.

Applicants may wish to consult the USPTO booklet "General Information Concerning Patents" (specifically, the section entitled "Treaties and Foreign Patents") for more information on timeframes and deadlines for filing foreign patent applications. The guide is available either by contacting the USPTO Contact Center at 800-786-9199, or it can be viewed on the USPTO website at <http://www.uspto.gov/web/offices/pac/doc/general/index.html>.

For information on preventing theft of your intellectual property (patents, trademarks and copyrights), you may wish to consult the U.S. Government website, <http://www.stopfakes.gov>. Part of a Department of Commerce initiative, this website includes self-help "toolkits" giving innovators guidance on how to protect intellectual property in specific countries such as China, Korea and Mexico. For questions regarding patent enforcement issues, applicants may call the U.S. Government hotline at 1-866-999-HALT (1-866-999-4158).

LICENSE FOR FOREIGN FILING UNDER Title 35, United States Code, Section 184 Title 37, Code of Federal Regulations, 5.11 & 5.15

GRANTED

The applicant has been granted a license under 35 U.S.C. 184, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" followed by a date appears on this form. Such licenses are issued in all applications where the conditions for issuance of a license have been met, regardless of whether or not a license may be required as set forth in 37 CFR 5.15. The scope and limitations of this license are set forth in 37 CFR 5.15(a) unless an earlier license has been issued under 37 CFR 5.15(b). The license is subject to revocation upon written notification. The date indicated is the effective date of the license, unless an earlier license of similar scope has been granted under 37 CFR 5.13 or 5.14.

This license is to be retained by the licensee and may be used at any time on or after the effective date thereof unless it is revoked. This license is automatically transferred to any related application(s) filed under 37 CFR 1.53(d). This license is not retroactive.

The grant of a license does not in any way lessen the responsibility of a licensee for the security of the subject matter as imposed by any Government contract or the provisions of existing laws relating to espionage and the national security or the export of technical data. Licensees should apprise themselves of current regulations.

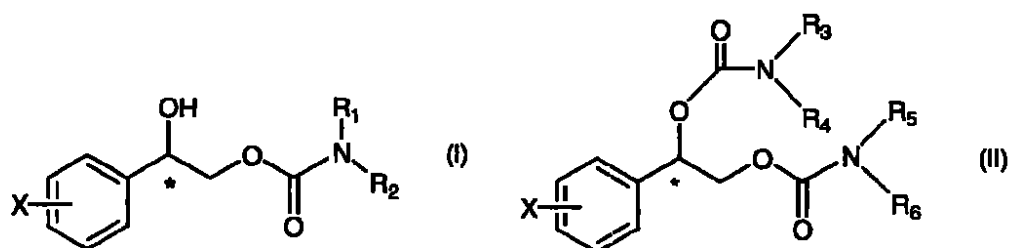
especially with respect to certain countries, of other agencies, particularly the Office of Defense Trade Controls, Department of State (with respect to Arms, Munitions and Implements of War (22 CFR 121-128)), the Office of Export Administration, Department of Commerce (15 CFR 370.10 (j)), the Office of Foreign Assets Control, Department of Treasury (31 CFR Parts 500+) and the Department of Energy

NOT GRANTED

No license under 35 U.S.C. 184 has been granted at this time, if the phrase "IF REQUIRED, FOREIGN FILING LICENSE GRANTED" DOES NOT appear on this form. Applicant may still petition for a license under 37 CFR 5.12, if a license is desired before the expiration of 6 months from the filing date of the application. If 6 months has lapsed from the filing date of this application and the licensee has not received any indication of a secrecy order under 35 U.S.C. 181, the licensee may foreign file the application pursuant to 37 CFR 5.15(b).

		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO	
Industria y Comercio		DIVISION DE NUEVAS CREACIONES	
SUPERINTENDENCIA		TARJETA ARCHIVO TEMATICO	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
		DISEÑO INDUSTRIAL	
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación Internacional A61K 31/27			
(71) Solicitante (es)			
JANSSEN PHARMACEUTICA N V			
(72) Inventor(es)			
CHOI, Yong Moon // GORDON, Robert // NOVAK, Gerald, P //			
PLATA-SALAMAN, Carlos, R // TWYMAN, Roy, E // WHITE, H , Steve //			
ZHAO, Boya			
(74) Agente			
JIMENA ESCOBAR URIBE			
(30) Prioridad		(31) No Prioridad	
Estadinese		60/610,276	
Estadinese		60/698,625	
Estadinese		60/707,242	
(32) Fecha		(33) Pais	
16/09/04		US	
12/07/05		US	
11/08/05		US	
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc PCT		Fecha 30/03/06	
Fecha de presentación de la solicitud 15/09/05		No Publicación WO 2006/033947 A3	
No de solicitud PCT/US2005/032861			
(54) Título			
USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL- (ID) CARBAMATOS PARA TRATAR EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA.			
(57) Resumen			
Esta invencion se refiere a métodos para prevenir, tratar, revertir, inhibir o detener la epilepsia y epileptogenesis en un sujeto, que comprende administrar al sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en la fórmula (I) y formula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,			
VER AL RESPALDO			

(I) y formula (II), o una sal o éster farmacéuticamente aceptable del mismo,



en donde fenilo esta sustituido en X con uno a cinco atomos de halógeno seleccionados del grupo que consiste en fluor, cloro, bromo y yodo, y R_1 , R_2 , R_3 , R_4 , R_5 y R_6 se seleccionan independientemente del grupo que consiste en hidrogeno y alquilo de C_1 - C_4 , en donde alquilo de C_1 - C_4 está opcionalmente sustituido con fenilo (en donde fenilo está opcionalmente sustituido con sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en halógeno, alquilo de C_1 - C_4 , alcoxi de C_1 - C_4 , amino, nitro y ciano)

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS	
PATENTE DE INVENCION		PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD	
DISEÑO INDUSTRIAL			
(21) N° de solicitud		(22) Fecha de solicitud	
(51) Clasificación internacional A61K 31/27			
(71) Solicitante (es)		JANSSEN PHARMACEUTICA N V	
(72) Inventor (es)		CHOI, Yong Moon // GORDON, Robert // NOVAK, Gerald, P // PLATA-SALAMAN, Carlos, R // TWYMAN, Rcy, E // WHITE, H , Steve // ZHAO, Boyu	
(74) Agente		JIMENA ESCOBAR URIBE	
(30) Prioridad		(31) No. Prioridad	
Estadinese		60/610,276	
Estadinese		60/698,625	
Estadinese		60/707,242	
		32) Fecha	
		16/09/04	
		12/07/05	
		11/08/05	
		(33) País	
		US	
		US	
		US	
(85) Fecha inicio fase nacional		(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud Fecha (dd/mm/aa)		N° publicación WO 2006/033947 A3 de 30/03/06	
No de solicitud PCT/US2005/032861 de 15/09/05			
(54) Título		USO DE 2-FENIL-1,2-ETANODIOL- (ID) CARBAMATOS PARA TRATAR EPILEPTOGENESIS Y EPILEPSIA.	

**REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT**

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD ☐

- ◇ Indicación de que se solicita la concesión de una patente ☒
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☒
- ◇ Descripción de la invención ☒
- ◇ Dibujos de ser estos pertinentes ☒
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☒

COMPLETA ☒

INCOMPLETA ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

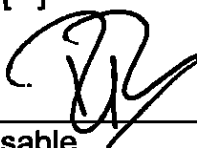
INCOMPLETA ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

- ◇ Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado ☐
- ◇ Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud ☐
- ◇ Representación gráfica del esquema trazado ☐
- ◇ Comprobante de pago de las tasas establecidas ☐

COMPLETA ☐

INCOMPLETA ☐


Firma Responsable

Fecha _____

Carrera 13 No 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia