

ADMINISTRACIÓN INTRATECAL DE LEVETIRACETAM

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a métodos para reducir o prevenir convulsiones en pacientes y particularmente convulsiones que son resistentes a medicamentos antiepilépticos administrados por vía oral y sistémica ("AEDs"). Los métodos están particularmente bien adaptados para el tratamiento de grupos de convulsiones debilitantes, mediante la administración intratecal de levetiracetam utilizando bombas implantables alimentadas por depósito.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Desde por lo menos la década de 1970, los investigadores han estado estudiando los beneficios potenciales de administrar medicamentos directamente en el sistema nervioso central, o sea en el espacio intra-cerebro-ventricular ("ICV"), en el espacio intratecal y en forma más general en el eje espinal. Se han desarrollado varias terapias para el tratamiento del dolor crónico y espasmos musculares crónicos utilizando morfina, ziconitida y baclofen, bajo las denominaciones comerciales Infumorph®, Prialt® y Lioresal® respectivamente. Se instila cada uno de estos medicamentos en el fluido cerebro espinal ("CSF") a través de una bomba implantable SynchroMed®-II fabricada por Medtronic (Minneapolis, Minnesota) o un dispositivo similar.

La bomba implantable SynchroMed®-II y otras bombas similares se implantan quirúrgicamente a través de una punción lumbar en el abdomen. Se implanta al dispositivo se manera crónica y se espera que permanezca en su sitio durante muchos años debido a la naturaleza crónica del dolor o espasticidad. El sistema de suministro programable ofrece beneficios adicionales al paciente debido a que solamente tiene que ser llenado cada cuantos meses y una bomba programable permite opciones de dosificación complejas.

Más recientemente, los investigadores han estudiado el potencial de administrar medicamentos anti-sicóticos y medicamentos anti-epilépticos ("AEDs") directamente en el sistema nervioso central. En 1991, Gonzalez-Darder *et al.* informaron acerca de un estudio sobre los efectos de la administración intratecal de valproato de sodio, fenobarbital sodio y midazolam para tratar convulsiones inducidas por electrochoque en un modelo de rata experimental. Ver Gonzalez-Darder JM, Gómez-Cárdenas E., Guerrero M, Segura-Pashastar D., Gil-Salú JL. *Intrathecal antiepileptic drugs in experimental epilepsy. Stereotact Funct Neurosurg* 1991;57(3);147-55. Más recientemente, Stevens *et al.* propusieron la administración intratecal e ICV de varios medicamentos antiepilepticos y medicamentos anti-sicóticos para el tratamiento de epilepsia y otros trastornos

neurológicos. Ver Stevens KE, Abrams DJ, Anchordoquy T, Bunch R. *Central administration of stable formulations of therapeutic agents for CNS conditions*. WO 2009/014762 (2009).

Numerosos desafíos, tanto conocidos como desconocidos, confunden a cualquier esfuerzo para administrar un medicamento en forma central, particularmente por vía intratecal. Por ejemplo, Fisher et al. informan que los medicamentos administrados por vía intratecal "no pueden penetrar en los fluidos ventriculares". Fisher RS, Chen DK. *New routes for delivery of anti-epileptic medications*. Acta Neurol Taiwan 2006;15(4):225-31. Bennewitz et al. informan que los medicamentos se localizan en células endoteliales que recubren a los ventrículos cuando se administran por vía intratecal y, como consecuencia, tal vez ni siquiera podrían llegar al sitio de las convulsiones focales. Bennewitz MF y Saltzman WM. *Nanotechnology for Delivery of Drugs to the Brain for Epilepsy*. Neurotherapeutics, Vol. 6, 323-336, Abril 2009. Debido a estas limitaciones, los esfuerzos más recientes en el suministro al Sistema Nervioso Central se han enfocado en administrar medicamentos antiepilépticos en estrecha proximidad al sitio propuesto de acción, tal como a través de suministro intra-cerebro-ventricular. Ver Stevens et al., *supra*, WO 2009/01462 (2009).

Se han desarrollado numerosos medicamentos antiepilépticos para el tratamiento de convulsiones con el paso de los años, teniendo como objetivo varias trayectorias moleculares, incluyendo levetiracetam vendido bajo el nombre comercial Keppra® por UCB Pharma (Smyrna, Georgia). La forma de dosis inyectable de Keppra® se encuentra aprobada en los Estados Unidos para terapia adyuvante, como una alternativa cuando la administración oral no es factible temporalmente en el tratamiento de: (i) convulsiones de inicio parcial en pacientes de 1 mes de edad y más con epilepsia; (ii) convulsiones mioclónicas en pacientes de 12 años de edad y más, con epilepsia juvenil y (iii) convulsiones tónico-clónicas primarios generalizados en pacientes de 6 años de edad y más con epilepsia idiopática generalizada.

Las convulsiones resistentes al tratamiento son particularmente problemáticas y afectan a aproximadamente un tercio de los pacientes epilépticos. En 2010, la International League Against Epilepsy publicó una definición unánime de la epilepsia resistente a los medicamentos que abarca dos niveles jerárquicos. El Nivel 1 ofrece un esquema general para clasificar la respuesta a intervenciones como ausencia de convulsiones, fracaso del tratamiento o indeterminado, sobre la base de criterios normales. El Nivel 1 constituye la base para las determinaciones del Nivel 2,

las cuales forman la definición central de epilepsia resistente a los medicamentos, "como un fracaso de por lo menos dos tratamientos con medicamentos antiepilépticos, tolerados, adecuadamente elegidos y utilizados" "para lograr una ausencia sostenida de convulsiones". De acuerdo con la "regla de tres" para calcular intervalos de confianza con respecto a cero eventos, la "ausencia sostenida de convulsiones" requiere que el paciente esté libre de los mismos durante por lo menos tres veces el intervalo más largo inter-convulsiones, antes de intervención, o por lo menos 12 meses, cualquiera que sea mayor.

Los grupos de convulsiones pueden ser eventos epilépticos más debilitantes y más difíciles de tratar, particularmente si se presentan regularmente. De acuerdo con Epilepsy Foundation, no existe ninguna definición clínica definitiva para un grupo o serie de convulsiones aunque, en el nivel más simple, un grupo de convulsiones es una serie estrechamente agrupada de convulsiones. Estudios que examinan patrones de grupos de convulsiones clínicamente definidos han utilizado varias definiciones empíricas, incluyendo de dos a cuatro convulsiones por <48 horas; 3 convulsiones por 24 horas o dos convulsiones tónico-clónicas generalizados o tres convulsiones parciales complejos en 4 horas. Se han ofrecido también definiciones no específicas tal como "aquellos que

tienen varias convulsiones en un día o dos". En una prueba de tratamiento grande, aleatorizada y controlada para convulsiones agudos repetidos, la condición fue definida como "convulsiones múltiples que tienen lugar en un período de 24 horas para adultos o un período de 12 horas para niños, con un patrón que se distingue del patrón usual de convulsiones.

Por lo tanto, un objetivo de la presente invención es tratar tanto a pacientes que sufren de convulsiones resistentes al tratamiento con levetiracetam administrado por vía sistémica y otros medicamentos anti-epilépticos, como convulsiones en grupo y otros convulsiones frecuentes debilitantes.

Un objetivo adicional de la presente invención consiste en proporcionar métodos para el tratamiento de tales convulsiones resistentes al tratamiento, utilizando medicamentos anti-epilépticos administrados por vía central, particularmente levetiracetam administrado por vía intratecal.

Otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar métodos para el tratamiento de grupos de convulsiones resistentes al tratamiento, particularmente convulsiones y grupos de convulsiones debilitantes que se presentan regularmente, utilizando medicamentos antiepilépticos administrados por vía central,

particularmente levetiracetam administrado por vía intratecal.

Aún otro objetivo de la presente invención consiste en proporcionar soluciones líquidas farmacéuticamente aceptables de levetiracetam, las cuales son apropiadas para administración por vía central a pacientes epilépticos y son particularmente apropiadas para administración intratecal a través de una bomba implantable alimentada por depósito.

RESUMEN DE LA INVENCION

Los inventores han descubierto en forma inesperada que levetiracetam administrado por vía intratecal mediante los métodos de la presente invención, puede tratar convulsiones inclusive en pacientes que sufren de convulsiones debilitantes frecuentes. Los métodos de la presente invención son particularmente útiles para prevenir convulsiones que son resistentes a levetiracetam administrado por vía sistémica, inclusive en pacientes que sufren de convulsiones múltiples debilitantes. Así, en una primera forma principal, la invención proporciona un método para tratar o prevenir convulsiones en un paciente humano que lo necesita; dicho método comprende la administración intratecal de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde dichos

convulsiones son resistentes al tratamiento mediante levetiracetam administrado por vía sistémica.

Los métodos de la presente invención también son útiles para prevenir convulsiones que son resistentes a otros medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica. Así, en una segunda forma principal la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita, el cual comprende la administración intratecal de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, donde dichos convulsiones son resistentes al tratamiento por dos o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica.

Los métodos pueden ser realizados también utilizando otros métodos centrales de administración para tratar convulsiones que son resistentes al tratamiento con levetiracetam oral o sistémico y otros medicamentos antiepilépticos. Así, en una tercera forma principal la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita, comprendiendo la administración oral de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico, la cual contiene levetiracetam o

una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento mediante levetiracetam administrado por vía sistémica.

Una cuarta forma principal de la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita, comprendiendo la administración central de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento mediante dos o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica.

Todavía otra forma se refiere al tratamiento de convulsiones frecuentes debilitantes mediante la administración intratecal, sin tomar en cuenta el hecho de si los convulsiones son resistentes al tratamiento con medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica. Así, en una quinta forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones debilitantes frecuentes en un paciente humano que lo necesita, comprendiendo la administración intratecal de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía otras formas adicionales se refieren a soluciones aceptables en el campo farmacéutico para realizar los métodos de la presente invención, las cuales son esencialmente isotónicas y no se ven afectadas por la tonicidad que afecta a los compuestos tales como cloruro de sodio y otras sales haluro, particularmente en cantidades que vuelven a la solución no isotónica (o sea fuera de la escala de 270-330 mOsm kg). Así, en una sexta forma principal la invención proporciona una solución esencialmente isotónica aceptable en el campo farmacéutico que comprende desde 2,5 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua, amortiguada a un pH desde 5 hasta 7.

Ventajas adicionales de la invención se ofrecen parcialmente en la descripción subsiguiente y en parte serán evidentes en la descripción ofrecida o pueden ser aprendidas mediante la práctica de la invención. Las ventajas de la invención serán comprendidas y logradas por medio de los elementos y combinaciones particularmente señalados en las reivindicaciones finales. Se comprenderá que tanto la descripción general anterior como la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas solamente y no son restrictivas de la invención, tal como se reivindica.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Los dibujos adjuntos que se incorporan en esta Memoria y constituyen parte de la misma, ilustran varias formas de la invención y, junto con la descripción, sirven para explicar los principios de la misma.

La Figura 1 es un gráfico de barras que ilustra la viabilidad celular de células murinas a diferentes concentraciones de levetiracetam en la prueba MTT descrita en el Ejemplo 3. Se indican los resultados como promedio $\pm$ desviación normal.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

Definiciones y Uso de Términos

Tal como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones finales, las formas en singular "un", "una" y "el" incluyen las referencias en plural, a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Tal como se emplea en esta memoria y en las reivindicaciones finales, la palabra "comprende" y las variaciones de la misma tales como "comprendiendo" y "comprende", significan "incluyendo pero sin limitarse a" y no se pretende excluir, por ejemplo, otros aditivos, componentes, enteros o etapas. Cuando se describe a un elemento como comprendiendo varios componentes, etapas o condiciones, se entenderá que el elemento puede ser descrito también como comprendiendo cualquier combinación de tal

pluralidad o "consistente en" o "consistente esencialmente de" la pluralidad o combinación de componentes, etapas o condiciones.

"Cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a aquella cantidad que, cuando se administra a un humano para apoyar o afectar a un proceso metabólico o para tratar o prevenir una enfermedad, es suficiente para causar tal tratamiento o la prevención de la enfermedad o apoyar o afectar al proceso metabólico.

Cuando se dan escalas mediante la especificación del extremo inferior de una escala separadamente del extremo superior de la misma o especificando valores numéricos, se comprenderá que una escala puede ser definida mediante la combinación selectiva de cualesquiera de las variables del extremo inferior, variables del extremo superior y valores numéricos particulares son matemáticamente posibles. En forma similar, cuando se define una escala como abarcando desde un punto final a otro, se comprenderá que tal escala abarca también un espacio entre y excluyendo los dos puntos finales.

Cuando se dice "terapia con medicamento", se comprenderá que la terapia puede ser aplicada a través de cualquier vía apropiada de administración utilizando cualquier forma de dosificación aceptable y que el medicamento puede ser

administrado como la base libre, una sal o un éster u otra mitad profármaco.

Cuando se utiliza aquí el término "más o menos" compensará la variabilidad permitida en la industria farmacéutica e inherente en los productos en esta industria, tales como diferencias en la concentración del producto debido a la variación de fabricación y descomposición de producto provocada por el tiempo. El término permite cualquier variación que, en la aplicación de las buenas prácticas de fabricación, podría permitir que el producto sometido a evaluación sea considerado terapéuticamente equivalente o bioequivalente en humanos al grado de concentración indicada de un producto reivindicado. Siempre que se indica aquí un número, se comprenderá que el mismo puede ser precedido por el término "más o menos".

En el contexto de la presente invención en la medida que se refiere a cualesquiera de las condiciones de enfermedad descritas aquí, el término "tratamiento" significa reducir la ocurrencia de un síntoma o condición o aliviar o paliar por lo menos un síntoma asociado con tal condición o retardar o invertir el avance de tal condición o manejar o afectar los procesos metabólicos que sustentan tal condición. Dentro del significado de la presente invención, los términos denotan también la detención, demora del inicio (o sea el período

antes de la manifestación clínica de una enfermedad) y/o reducir el riesgo de desarrollar o empeorar una condición.

La palabra "aceptable" tal como se emplea en relación con las composiciones de la invención, se refiere a entidades moleculares y otros ingredientes de tales composiciones que son fisiológicamente tolerables y no producen típicamente reacciones indeseables cuando se administran a un sujeto (por ejemplo, un mamífero tal como un humano).

Un medicamento antiepiléptico o "AED" se refiere a cualquier medicamento que reduce la frecuencia de convulsiones en un paciente epiléptico. Ejemplos de medicamentos antiepilépticos dentro de los alcances de la presente invención incluyen carbamazepina, tiagabina, levetiracetam, lamotrigina, pregabalín, fenfluramina, gabapentin, fenitoina, topiramato, oxcarbazepina, valproato, ácido valproico, zonisamida, perampanel, acetato de eslicarbazepina, lacosamida, vigabatrin, rufinamida, fosfenitoina, etosuximida, fenobarbital, diazepam, lorazepam, clonazepam, clobazam, ezogabina, felbamato, primidona, acetazolamida, brivaracetam, clorazepato, etotoina, mefenitoina, metsuximida, trimetadiona, bumetanida y adenosina. En los métodos de la presente invención, las convulsiones pueden ser resistentes a uno, dos, tres, cuatro

o más de cualquier combinación de los medicamentos antiepilépticos antes mencionados.

Una preparación estable puede ser definida como aquella que satisface los requerimientos de estabilidad química descritos en International Conference on Harmonization Guideline ICH Q1A(R2) (Febrero 2003).

La administración "sistémica" es una vía de administración de medicamentos, nutrientes u otra sustancia en el sistema circulatorio, de modo que se vea afectado todo el cuerpo. La administración puede ser realizada por vía enteral (absorción del medicamento a través del tracto gastrointestinal, por ejemplo, cuando se administra por vía oral) o administración parenteral (generalmente inyección, instilación o implantación). Se debe distinguir la administración sistémica de la administración intratecal o central donde solamente se ve afectado el sistema nervioso central.

Administración intratecal se refiere a la inyección directa del medicamento desde fuera del cuerpo hacia el fluido cerebroespinal que ocupa el espacio subaracnoideo en el sistema nervioso central, mediante un catéter, aguja u otro dispositivo apropiado de inyección. Así, la administración intratecal puede ser distinguida desde la administración sistémica y la administración epidural. Se

puede utilizar la administración intratecal para suministrar el medicamento al fluido cerebroespinal desde cualquier sitio en el sistema nervioso central y será referida aquí como inyección intratecal espinal cuando la administración tiene lugar en la espina; y administración intratecal intracraneal cuando se la realiza en el cerebro.

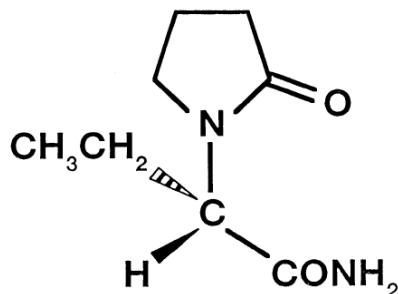
Tipos y definiciones de convulsiones se pueden encontrar en International League Against Epilepsy (ILAE) Classification of Epileptic Seizures (2017), publicado por RS Fisher et al., Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy ("ILAE"):

Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4):522-530, 2017 ("ILAE 2017 Position Paper").

Siempre que se hace referencia aquí a un ataque, se comprenderá que abarca cualesquiera de los tipos de ataque descritos en ILAE 2017 Position Paper. Se comprenderá también que el ataque es preferiblemente un ataque focal, a menos que dicho ataque sea expresamente definido como otro tipo. Se comprenderá también que los convulsiones más apropiados para el tratamiento son clínicamente significativos o incapacitantes.

Levetiracetam se refiere a (-)-(S)- α -etil-2-oxo-1-pirrolidina acetamida y cualesquiera de sus sales

farmacéuticamente aceptables, representada por la siguiente estructura química:



Formas Principales

En una primera forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que requiere del mismo, comprendiendo la administración intratecal a dicho paciente de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento mediante levetiracetam administrado por vía sistémica.

En una segunda forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita, comprendiendo la administración intratecal de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico, la cual contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento mediante dos o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica.

En una tercera forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita; dicho método comprende la administración central de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento con levetiracetam administrado por vía sistémica.

En una cuarta forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones en un paciente humano que lo necesita; dicho método comprende la administración central de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en el cual dichos convulsiones son resistentes al tratamiento con dos o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica.

En una quinta forma principal, la invención proporciona un método para el tratamiento o prevención de convulsiones debilitantes frecuentes en un paciente humano que lo

necesita; dicho método comprende la administración por vía intratecal de una cantidad terapéuticamente efectiva de una solución aceptable en el campo farmacéutico que contiene levetiracetam o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

Todavía otras formas adicionales se refieren a soluciones de levetiracetam aceptables en el campo farmacéutico, útiles para realizar los métodos de la presente invención. Así, en una sexta forma principal la invención proporciona una solución esencialmente isotónica y aceptable en el campo farmacéutico que contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua, amortiguada a un pH desde 5 hasta 7.

Métodos Ejemplares de Tratamiento

Los métodos ilustrados aquí están particularmente bien adaptados para la administración intratecal de levetiracetam, aunque pueden ser utilizados también de manera más general en otras técnicas de administración central. Administración "central" significa la administración física dirigida hacia el sistema nervioso central. Así, los métodos descritos aquí comprenden generalmente el suministro central de levetiracetam, incluyendo las composiciones farmacéuticas descritas aquí, a un paciente humano que lo necesita. La solución puede ser administrada por vía intratecal a través

de suministro espinal o lumbar hacia el espacio subaracnoideo; a través de suministro intracraneal (administración hacia el parénquima cerebral); suministro intra-cerebro vascular (ICV) (administración hacia los ventrículos cerebrales), etc.

Levetiracetam puede ser administrado en forma aguda o crónica y se puede realizar mediante inyección, instilación, bomba, bomba implantable, etc. Un método preferido de administración es la administración intratecal crónica en la espina o cerebro. En una forma particular, se inyecta la solución a través de la punta de un catéter insertado en la región torácica o cervical de la columna vertebral de dicho paciente. En otra forma, se inyecta la solución por vía intratecal a través de la punta de un catéter insertado en la región torácica o cerebral de la columna vertebral de dicho paciente y preferiblemente en la región cervical. Así, se inyecta la solución preferiblemente entre las vértebras C1 y C7, entre las vértebras C1 y C5, entre las vértebras C1 y C3 o en la vértebra C1 (o sea inmediatamente por encima o por debajo de la vértebra C1) cuando se administra por vía intratecal.

En forma alternativa, el catéter puede ser dispuesto en cualesquiera de los lóbulos temporales, siendo el hipocampo el objetivo anatómico preferido.

En general, se puede ajustar la dosis diaria total tomando como base la respuesta del paciente y una dosis terapéuticamente efectiva alcanzada en 2-3 meses o incluso 7-10 días cuando el monitoreo y el ajuste son más agresivos. La dosis diaria total de levetiracetam cuando se administra por vía intratecal (espinal o intracraneal) o administración central puede variar desde 20 hasta 1.000 mg/día, desde 50 hasta 500 mg/día o desde 75 hasta 350 mg/día. En todavía otras formas alternativas, la dosis administrada por vía intratecal (espinal o intracraneal) o por vía central puede variar desde 50 hasta 250 mg/día, desde 250 hasta 500 mg/día, desde 500 hasta 750 mg/día, desde 750 hasta 1000 mg/día, desde 50 hasta 175 mg/día, desde 175 hasta 300 mg/día, desde 300 hasta 425 mg/día, desde 425 hasta 550 mg/día, desde 500 hasta 625 mg/día, desde 625 hasta 750 mg/día, desde 750 hasta 875 mg/día o desde 875 hasta 1000 mg/día.

Se puede determinar el régimen de administración en forma volumétrica y, en formas alternativas y/o adicionales, se administra levetiracetam a un régimen desde 0,05 hasta 20 ml/día, desde 0,1 hasta 10 ml/día o desde 0,2 hasta 2 ml día. Una vez más, las escalas volumétricas se aplican a administración intratecal (espinal o intracraneal) o administración central.

Los métodos de la presente invención pueden ser realizados utilizando cualesquiera de las soluciones de la misma, preferiblemente adaptadas para uso con una bomba implantable de tal manera que la concentración de la solución y su régimen de dosificación se correlacionan con volumen contenido en el depósito de la bomba y la frecuencia propuesta de rellenado de tal depósito.

En otra forma, se administra la solución en forma continua o intermitente durante por lo menos una semana, un mes o incluso dos meses desde un depósito de fluido a través de un dispositivo implantable de suministro, antes de que sea necesario llenar nuevamente al depósito. En todavía otra forma, se administra la solución en forma continua o intermitente durante por lo menos una semana, un mes o dos meses a través de un dispositivo implantable de suministro, a un régimen de suministro desde 0,5 hasta 60 mg/día, desde 0,1 hasta 150 mg/día, desde 0,5 hasta 60 mg/día, desde 2 hasta 40 mg/día, desde 20 hasta 1000 mg/día, desde 50 hasta 500 mg/día o desde 75 hasta 350 mg/día, antes de que se deba llenar nuevamente el depósito. En todavía otras formas alternativas, la dosis continua o intermitente puede variar desde 50 hasta 250 mg/día, desde 250 hasta 500 mg/día, desde 500 hasta 750 mg/día, desde 750 hasta 1000 mg/día, desde 50 hasta 175 mg/día, desde 175 hasta 300 mg/día, desde 300 hasta 425

mg/día, desde 425 hasta 550 mg/día, desde 500 hasta 625 mg/día, desde 625 hasta 750 mg/día, desde 750 hasta 875 mg/día o desde 875 hasta 1000 mg/día, durante por lo menos una semana, un mes o dos meses a través de un dispositivo implantable de suministro sin rellenado. Una vez más, se aplican estas escalas de dosificación a la administración intratecal (espinal o intracraneal) o administración central.

En otras formas, se pueden realizar los métodos ya sea como monoterapia o en forma adicional a la terapia básica con medicamentos antiepilépticos. Así, en una forma se realiza el método como monoterapia. En otras formas, se realiza el método como terapia adicional a un régimen medicamentoso pre-existente que comprende uno, dos o más medicamentos antiepilépticos.

Epilepsias

Los métodos de la presente invención pueden ser utilizados para tratar a cualquier individuo que sufra de epilepsia. Cuando se emplea aquí, a menos que se indique claramente lo contrario, "un individuo" significa cualquier mamífero pero preferiblemente es un humano. El individuo puede haber sido diagnosticado o es sospechoso de tener o se encuentra a riesgo de desarrollar una indicación para la cual es beneficioso el tratamiento con un medicamento antiepiléptico, tal como epilepsia.

Además, los métodos de la presente invención pueden ser utilizados para tratar a cualquier individuo "que lo necesite", incluyendo individuos que tienen una condición o enfermedad para la cual es beneficioso el tratamiento con un medicamento antiepiléptico, tal como epilepsia, o quienes se encuentran "a riesgo" de contraer la condición o enfermedad. Se conocen perfectamente en el arte métodos para la diagnosis de la epilepsia, así como también procedimientos para identificar individuos a riesgo de desarrollar epilepsia. Tales procedimientos pueden incluir pruebas clínicas, examen físico, entrevistas personales y evaluación de la historia familiar.

En algunas formas, el individuo (tal como un humano) tiene epilepsia refractaria (o sea resistente al tratamiento). Se define preferiblemente la resistencia al tratamiento de acuerdo con la definición unánime ILAE, como epilepsia para la cual se ha observado el "fracaso de pruebas adecuadas de dos programas de medicamento antiepiléptico tolerados y adecuadamente elegidos y utilizados (ya sea como monoterapias o en combinación) para lograr la ausencia sostenida de convulsiones". P. Kwan et al., *Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies*. *Epilepsia* 2010;51(6):1069-77. No es necesario el requisito de

frecuencia de convulsiones para satisfacer esta definición de ILAE. Esto permite que aquellos pacientes con convulsiones poco frecuentes (por ejemplo que ocurren una vez al año) sigan siendo considerados como resistentes al medicamento, lo cual es relevante para el impacto que tienen los convulsiones sobre los factores de estilo de vida, tal como conducir vehículos.

En algunas formas, se selecciona al individuo entre la población de individuos que son refractarios al tratamiento mediante la administración oral o sistémica de un compuesto para el tratamiento de la epilepsia. En algunas formas, el individuo no ha respondido a 1, 2, 3, 4 o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica (administrados como monoterapias separadas o como terapias combinadas) para el tratamiento de la epilepsia antes del tratamiento con un método de la invención. En algunas formas, el individuo tiene convulsiones que no han sido adecuadamente controlados mediante 1, 2, 3, 4 o más medicamentos antiepilépticos, antes del tratamiento con un método de la invención. En algunas formas, se selecciona al individuo entre la población de individuos que son refractarios (o sea resistentes) al tratamiento mediante administración oral o sistémica con medicamentos antiepilépticos. En algunas formas, el individuo no ha tenido éxito con el tratamiento

quirúrgico (tal como estimulación del nervio vago) o se ha determinado que no tiene una opción quirúrgica para el tratamiento. En varias formas, el individuo ha tenido por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más convulsiones tónico-clónicas complejos parciales o generalizados por mes durante por lo menos 1, 2, 3, 4, 5, 6 o más meses antes del tratamiento con un método de la invención. En una forma particular, el individuo no ha respondido a la terapia oral o sistémica con levetiracetam antes del método de la presente invención, potencialmente además de 1, 2, 3 o 4 o más medicamentos antiepilépticos. En todavía otra forma, el individuo no ha respondido a 1, 2, 3, 4 o más medicamentos antiepilépticos administrados por vía sistémica.

Se puede definir también la resistencia al tratamiento tomando como base la reducción de los convulsiones - preferiblemente convulsiones focales (o sea parciales)-lograda mediante los medicamentos antiepilépticos del historial del paciente. En una forma, se define la resistencia al tratamiento como el fracaso para lograr la ausencia sostenida de convulsiones. En otra forma, se define la resistencia al tratamiento como la incapacidad para reducir la frecuencia de convulsiones en más de 20% o 50% u 80% en comparación con la frecuencia pre-tratamiento. En otras formas, se define la resistencia al tratamiento como el

fracaso para reducir la frecuencia de convulsiones hasta menos de dos o cinco convulsiones por mes.

Otras formas adicionales se pueden basar en la frecuencia de convulsiones del paciente antes de iniciar la terapia con levitiracetam, una vez más basado preferiblemente en la medición de convulsiones focales (o sea parciales). Así, en una forma, el paciente ha presentado durante los tres meses previos al inicio del tratamiento con levitiracetam de la presente invención, como promedio cuatro, seis u ocho o más convulsiones focales por mes. En una forma alternativa o adicional, el paciente no ha presentado en los tres meses precedentes al inicio de dicho método, ningún período de más de 30 días con menos de dos, cuatro o seis convulsiones focales. En todavía otra forma alternativa o adicional, el paciente no ha presentado en los tres meses previos al inicio de dicho método, más de 10 convulsiones focales en un día o más de 300 convulsiones focales en cualquier período de un mes.

Las formas particularmente preferidas se definen mediante una de las siguientes condiciones:

1. El paciente presenta convulsiones en grupo de acuerdo con una de las definiciones dadas en los antecedentes de este documento;

2. El paciente presenta convulsiones en grupo de acuerdo con una de las definiciones dadas en los antecedentes de este documento y es resistente al tratamiento mediante administración oral o sistémica de levetiracetam;
3. El paciente presenta convulsiones focales ya sea simples o complejos;
4. El paciente presenta convulsiones focales, ya sea simples o complejos, y es resistente al tratamiento mediante administración oral o sistémica de levetiracetam;
5. El paciente presenta convulsiones generalizados;
6. El paciente presenta convulsiones generalizados y es resistente al tratamiento mediante administración oral o sistémica de levetiracetam;
7. El paciente presenta convulsiones tónico-clónicos generalizados primarios;
8. El paciente presenta convulsiones tónico-clónicos generalizados primarios y es resistente al tratamiento mediante la administración oral o sistémica de levetiracetam.

Se puede utilizar estos métodos para tratar cualquier condición para la cual es beneficioso el tratamiento con un medicamento antiepiléptico, particularmente levetiracetam.

"Tratamiento" o "tratando" significan una propuesta para obtener un resultado beneficioso o deseado, incluyendo resultados clínicos. Para propósitos de esta invención, resultados beneficiosos o deseados incluyen pero no están limitados al alivio o reducción del número de síntomas (tales como convulsiones) asociados con una condición (tal como pero sin limitarse a epilepsia), disminución del grado de los síntomas asociados con una condición (tales como severidad o duración de los convulsiones), demora en el desarrollo de una condición o prevención del empeoramiento de los síntomas asociados con la misma. En algunas formas, el tratamiento con las composiciones farmacéuticas descritas aquí va acompañado por ningún o pocos efectos secundarios que están asociados con las terapias corrientemente disponibles.

En algunas formas, cualesquiera de los métodos descritos aquí producen una reducción de porcentaje en la frecuencia de convulsiones totales de por lo menos 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 95 o 100% en comparación con la frecuencia de convulsiones en el mismo individuo antes del tratamiento o en comparación con la frecuencia de convulsiones en otros individuos que no reciben el tratamiento. La frecuencia de convulsiones se basa preferiblemente en el número de convulsiones experimentadas en cualquier mes determinado.

Ejemplos de Bombas Implantables

En ciertas formas preferidas, se realiza la administración mediante una bomba implantable. A modo de ejemplo no limitativo, se puede utilizar dispositivos tales como los descritos en la Publicación de Patente de los Estados Unidos 2004/0133184 que se incorpora aquí íntegramente a modo de referencia, además de otros dispositivos similares. Se puede lograr la administración continua utilizando un dispositivo de suministro controlado por bomba implantable o acoplable, tal como la bomba SynchroMed-II® comercializada por Medtronic, Inc. (Minneapolis, Minnesota). Otras bombas implantables apropiadas para la práctica de la presente invención son fabricadas por Flowonix Medical, Inc. (Mt. Olive, Nueva Jersey) bajo la línea Prometra® de bombas programables y tricumed Medizintechnik GmbH (Kiel, Alemania).

Ciertas formas implican el uso de un sistema de bomba con catéter implantado durante por lo menos un mes, por lo menos aproximadamente dos meses, por lo menos aproximadamente tres meses, por lo menos aproximadamente 4 meses, por lo menos aproximadamente 5 meses, por lo menos aproximadamente 6 meses, etc. para la administración intratecal crónica. Estas bombas son implantadas en un procedimiento de 45 minutos realizado por anesthesiólogos, neurocirujanos y cirujanos generales. Se sitúa la bomba en el abdomen y se coloca el

catéter en el fluido cerebroespinal a través de una punción lumbar. El catéter descansa fuera del tejido de la médula espinal y se administra el fármaco desde la punta del catéter.

El depósito de medicamento de la bomba está diseñado para ser rellenado típicamente a un intervalo desde un mes hasta un año, dependiendo de los requerimientos de dosificación del paciente. En la práctica clínica, un médico (o enfermera y asistente médico) programará y rellenará la bomba. El seguimiento típico después de la colocación de la bomba es 1 semana, con una segunda visita un mes más tarde. Por lo general los pacientes son examinados un máximo de una vez por semana para el ajuste de la dosis programable, en los primeros dos a tres meses y luego cada tres meses a menos que los síntomas o efectos secundarios del medicamento requieran el ajuste de programación de la dosis de medicamento.

La inyección desde la bomba implantable es típicamente continua o intermitente, utilizando preferiblemente una bomba computarizada para suministrar un régimen de suministro de más o menos 1,5 a más o menos 90 mg de levetiracetam por hora, dependiendo de la severidad de los síntomas. Se puede vigilar periódicamente la concentración de fluido cerebroespinal y se ajusta el régimen de suministro en forma correspondiente, para proporcionar una concentración estable

desde más o menos 10 hasta más o menos 500 mcg/ml de levetiracetam en el fluido cerebroespinal, desde más o menos 50 hasta más o menos 400 mcg/ml de levetiracetam en el fluido cerebroespinal o desde más o menos 100 hasta más o menos 350 mcg/ml de levetiracetam en el fluido cerebroespinal. Se aplican estas concentraciones al suministro intratecal, incluyendo el suministro espinal e intracraneal.

Composiciones Farmacéuticas

Un aspecto de la invención se refiere a composiciones farmacéuticas de levetiracetam apropiadas para administración central, particularmente administración central crónica o a largo plazo, utilizando bombas intratecales implantables. Así, en una forma principal la invención proporciona una solución de levetiracetam en agua, esencialmente isotónica y aceptable en el campo farmacéutico, preferiblemente a un pH desde 5 hasta 7 y un amortiguador opcional de pH. En otra forma, la invención proporciona una solución farmacéuticamente aceptable que comprende o consiste en 2,5 a 60 mg/ml de levetiracetam en agua, preferiblemente a un pH desde 5 hasta 7; y un amortiguador opcional de pH. En cualesquiera formas anteriores, se prefiere que no haya otros ingredientes presentes en la preparación, que no sean subproductos no deseados, degradantes y otros contaminantes,

siendo necesario que la solución sea isotónica o esencialmente isotónica.

En una forma particularmente preferida, en cualesquiera de las preparaciones de la presente invención, el levetiracetam permanece soluble y estable en la solución durante por lo menos dos meses a 37°C. Permanece "estable" significa que no más de 1%, 5%, 0,1% o 0,05% de levetiracetam se degrada cuando se almacena en el depósito u otro recipiente, tal como un frasco cerrado a 37°C, probado bajo las condiciones prescritas en International Conference on Harmonization Guideline ICH Q1A(R2) (Febrero 2003).

Además es necesario conservar la isotonicidad fisiológica para las preparaciones. Una solución que es esencialmente isotónica se refiere a una solución que es ya sea isotónica (o sea, 270-330 mOsm/kg) o, si cae ligeramente fuera de la escala de osmolalidad para una solución isotónica, no se espera que produzca cualesquiera efectos tóxicos inaceptables. Así, cuando se hace referencia aquí a una solución como esencialmente isotónica, se comprenderá que se refiere a soluciones en la escala de 270-330 mOsm/kg, soluciones ligeramente fuera de la escala de 270-330 mOsm/kg que no se espera den como resultado toxicidad inaceptable o simplemente soluciones dentro de aproximadamente 10% o 15% de la escala de osmolalidad (o sea,

243-363 mOsm/kg o 229-380 mOsm/kg). En otra forma, una "solución esencialmente isotónica" se referirá a una solución acuosa de levetiracetam a una concentración de este último compuesto desde 2,5 hasta 60 mg/ml sin otros solutos, tal como cloruro de sodio u otras sales haluro que afectan a la tonicidad presente en la solución, diferente al pH de los agentes de ajuste y agentes amortiguadores.

Se omiten preferiblemente de las preparaciones tanto el cloruro de sodio como las otras sales haluro que afectan la tonicidad de la solución y son innecesarios debido a que levetiracetam por sí mismo produce una preparación isotónica (o ligeramente por encima de isotónica) en las composiciones de la presente invención. La siguiente tabla ofrece la osmolalidad de varias concentraciones de levetiracetam en agua:

Concentración de Levetiracetam (mg/ml)	Osmolalidad (mOsm/kg)
2.75	16
45	262
50	292
60	348
65	377

El pH de la preparación puede variar desde 3 hasta 7, desde 5 hasta 7, desde 5 hasta 6, desde 6 hasta 7, desde 6,2 hasta 7 o desde 6,5 hasta 7, pero preferiblemente varía desde 5,2 hasta 5,8.

Las soluciones de la presente invención tienen preferiblemente una concentración de levetiracetam desde 2,5 hasta 60 mg/ml, pero la concentración de levetiracetam puede variar también desde 10 hasta 60 mg/ml, desde 20 hasta 60 mg/ml, desde 30 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml, dependiendo de la dosis requerida para suministrar la cantidad terapéuticamente efectiva y el régimen de suministro volumétrico deseado durante la administración.

Cuando se emplea un amortiguador de pH, el mismo contiene ácido acético y acetato de sodio en cantidades necesarias para lograr el pH deseado (o sea, 5-7, 5-6, 5,2-5,8, 6-7, 6,2-7 o 6,5-7). En una forma particularmente preferida, las soluciones de la presente invención son esencialmente isotónicas y amortiguadas a un pH desde 5 hasta 6, en ausencia de cloruro de sodio u otra sal haluro. En todavía otra forma adicional, las soluciones de la presente invención están amortiguadas a un pH desde 5,2 hasta 5,8 con un amortiguador que contiene ácido acético y acetato de sodio, preferiblemente en ausencia de cloruro de sodio u otra sal haluro.

En todavía otras formas adicionales definidas:

1. la solución contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml, desde 10 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml de

levetiracetam en agua y un amortiguador opcional de pH

2. la solución es una solución esencialmente isotónica que contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml, desde 10 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua y un amortiguador opcional de pH
3. la solución es una solución esencialmente isotónica que contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml, desde 10 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua amortiguado a un pH desde 5 hasta 7
4. la solución es una solución esencialmente isotónica que contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml, desde 10 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua amortiguado a un pH desde 5 hasta 7, en la cual dicho amortiguador comprende ácido acético y acetato de sodio; o
5. la solución es una solución esencialmente isotónica que contiene desde 2,5 hasta 60 mg/ml, desde 10 hasta 60 mg/ml o desde 40 hasta 60 mg/ml de levetiracetam en agua amortiguado a un pH desde 5 hasta 7, en ausencia de cloruro de sodio u otra sal haluro.

EJEMPLOS

En los siguientes ejemplos se ha hecho esfuerzos para garantizar la exactitud con respecto a los números (por

ejemplo, cantidades, temperatura, etc.) pero se deben tomar en cuenta algunos errores y desviaciones. Se ofrece los siguientes ejemplos para que los expertos en el arte dispongan de una descripción completa de la forma en que se realizan y evalúan los métodos reivindicados aquí y están destinados a servir simplemente de ejemplos de la invención de lo que los inventores consideran con respecto a la misma.

EJEMPLO 1

PREPARACIONES EJEMPLARES Y COMPARATIVAS

La Tabla 1 ofrece una preparación ejemplar de levetiracetam de la presente invención, lista para uso sin dilución o modificación adicional. La Tabla 1 describe también la preparación de frascos de Keppra® de 5 ml comercialmente disponibles y la preparación de inyección Keppra® después de dilución, de acuerdo con la información de prescripción del fármaco aprobada por FDA.

Tabla 1

Preparación 1 de la Invención	Keppra® (frasco de 5 ml)	Keppra® (diluido)*
Isotónica	Hipertónico (~950 mOsm/kg)	Isotónico (270-330 mOsm/kg)
50 mg/ml de levetiracetam	100 mg/ml de levetiracetam	5-15 mg/ml de levetiracetam
0,0 mg/ml de NaCl	9 mg/ml de NaCl	~0,009 mg/ml de NaCl (se supone la dilución en 100 ml de solución salina al 0,9%)
0,68 mg/ml de trihidrato de acetato de sodio	1,64 mg/ml de trihidrato de acetato de sodio	~0,0164 mg/ml de trihidrato de acetato de sodio (dilución supuesta en 100 ml)
Ácido acético gla-	Ácido acético gla-	

cial, cantidad suficiente hasta pH 5,5	cial, cantidad suficiente hasta pH 5,5	
Agua, cantidad suficiente	Agua, cantidad suficiente	Agua, cantidad suficiente

*De acuerdo con la información de prescripción aprobada por FDA para inyección de Keppra®, se puede diluir de uno a tres frascos (1000 mg/frasco) en 100 ml de solución salina (0,9%) o dextrosa (5%) p solución de Ringer lactada.

Se describe en la Tabla 2 preparaciones alternativas de la presente invención.

Tabla 2

Preparación 2 de la Invención	Preparación 3 de la Invención
0,5% (5 mg/ml) de levetiracetam	0,05% (0,5 mg/ml) de levetiracetam
Isotónica (289 mOsm/kg)	Isotónica (293 mOsm/kg)
0,68 mg/ml de trihidrato de acetato de sodio	0,68 mg/ml de trihidrato de acetato de sodio
8 mg/ml de NaCl	8,8 mg/ml de NaCl
Ácido acético glacial, cantidad suficiente hasta pH 5,5	Ácido acético glacial, cantidad suficiente hasta pH 5,5

EJEMPLO 2

EVALUACIÓN DE LEVETIRACETAM ADMINISTRADO POR VIA INTRATECAL EN UN MODELO DE RATAS EPILÉPTICAS

Se utilizó ampliamente ratas machos WAG/Rij (edades de 168 a 175 días), una raza derivada de ratas Wistar, como un modelo animal genético válido de epilepsia de ausencia generalizada (Coenen, A.M. 2003). Las ratas pertenecientes a esta raza, a más o menos 2-3 meses de vida, comienzan a

desarrollar descargas bilaterales sincronizadas (SWD, 7-10 Hz) con crestas en el electroencefalograma cortical (EEG), acompañadas por episodios de comportamiento concomitantes de contracciones de las vibrisas y exhalación acelerada, inclinación de la cabeza y frecuentemente espasmos de ojos como en las ausencias que ocurren en humanos.

Estas descargas bilaterales sincrónicas se detectan en ratas WAG/Rij por primera vez a más o menos 60-80 días de vida. Las descargas bilaterales sincrónicas son raras (1 o 2 por hora) y de corta duración (1-3 segundos), la onda todavía no está desarrollada, la frecuencia entre las crestas durante una descarga es baja (4-5 Hz) y las crestas no están bien definidas. Con la edad, aumenta el número, duración y frecuencia de las descargas bilaterales sincrónicas pero no se modifica su amplitud. El número de animales con descargas bilaterales sincrónicas aumenta también de acuerdo con la edad: a los 3 meses de edad, el 50% de las ratas WAG/Rij han desarrollado completamente las descargas bilaterales sincrónicas y a los 6 meses de edad el 100% de los animales presentan descargas bilaterales sincrónicas maduras (más o menos 16-20 horas) con una frecuencia de más o menos 8 Hz y duración promedio de más o menos 5 segundos. Después de 6 meses de edad, hay todavía un aumento dependiente de la edad

en el número de descargas bilaterales sincrónicas por hora y con una duración promedio.

A su llegada, las ratas WAG/Rij fueron aclimatadas a una temperatura constante de 20-24°C, con ciclos de luz de 12 horas y con acceso *ad libitum* a comida y agua. Al final del período de aclimatación, las ratas fueron implantadas con mini-bombas de 2 ml, de acuerdo con los siguientes procedimientos quirúrgicos.

1. Limpiar la mesa de operaciones con etanol al 70% y cubrir con paños estériles para colocar el Stereotax.
2. Iniciar la anestesia gaseosa (isoflurano al 4% y O₂ a 0,4 L/min) dirigir el flujo en la sala de anestesia. Colocar a la rata en la sala de anestesia.
3. Afeitar a la rata anestesiada desde la parte superior del hombro hasta los ojos y luego colocar al animal en el Stereotax. Introducir la bomba y la nariz en el cono que suministra isoflurano para garantizar el mantenimiento de la anestesia.
4. Fijar la cabeza de la rata con las barras en las orejas.
5. Desinfectar el campo quirúrgico limpiando la parte superior de la cabeza y del cuello con un movimiento circular desde el centro del área afeitada moviéndose hacia fuera, primero con trozo de algodón impregnado

en etanol al 95% y luego con un trozo de algodón sumergido en yodo.

6. Implantar las mini-bombas osmóticas (Alzet) en la siguiente forma:

1. Cortar la piel desde el cuello hasta el área supraorbital.

2. Crear el bolsillo subcutáneo para la bomba osmótica mediante el uso de tijeras romas, con la curva mirando hacia arriba y deslizándolas bajo la piel en la base de la parte posterior del cuello.

3. Limpiar el cráneo con torundas de algodón estéril, seguido por un trozo de algodón impregnado en peróxido de hidrógeno.

4. Insertar la bomba en forma subcutánea en la base del cuello y empujarla posteriormente hacia el lado izquierdo.

5. Mover al conducto de la cánula hacia la posición de entrega y fijarla.

6. Dirigir la punta del catéter hacia el bregma y perforar un orificio en el cráneo antes de hacer bajar al catéter. Guiar al catéter de metal delgado a través del cráneo hasta que la base de la cánula plástica quede presionada contra la parte superior

del cráneo. Fijar la cánula de aguja con cemento de ionómero de vidrio.

7. Suturar la piel y aplicar una pequeña cantidad de ungüento antibiótico sobre la cabeza y el cuello.

Para evaluar la eficacia y seguridad de levetiracetam administrado por vía intratecal ("Seeliva"), 50 ratas WAG/Rij fueron distribuidas en seis grupos experimentales. Los animales de control (n=25) no fueron implantados con la bomba osmótica y no recibieron tratamiento. Veinticinco animales fueron implantados con bombas osmóticas y fueron divididos en cinco grupos de tratamiento para recibir cinco diferentes concentraciones de fármaco (0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1 mg/ml, 2,5 mg/ml y 5 mg/ml). Cada concentración fue preparada mediante dilución de Seeliva (50 mg/ml de levetiracetam) en una solución salina estéril. Luego, se llenó las bombas hasta su capacidad máxima de 2 ml con las diferentes concentraciones y se administró a un régimen de 2,5 µl/hora y una dosis de 60 µl/día durante 28 días a fin de garantizar las dosis diarias indicadas en la Tabla 3.

Grupo	N. de animales	Concentración	Dosis mg/día*
1	25	0	0
2	5	0,05 mg/ml	0,003
3	5	0,1 mg/ml	0,006
4	5	1 mg/ml	0,06
5	5	2,5 mg/ml	0,15
6	5	5 mg/ml	0,30

Durante todo el experimento, los animales fueron filmados 24 horas al día. Los animales fueron revisados diariamente por el veterinario con respecto a la ubicación del implante quirúrgico y el estado de salud del animal. Además, los animales fueron pesados diariamente a las 04:00 p.m.

Se evaluó la condición clínica de los animales utilizando el Sistema de Hoja de Calificación (ilustrado en la Tabla 4) el cual incluye la Rat Grimace Scale (Sotocinal et al. 2011) para la evaluación de signos y comportamientos (Tabla 5) que asigna una puntuación basada en la severidad (desde 0 a 3 con relación al parámetro considerado).

Tabla 4

	ID Animal: _____	Puntuación Diaría Fecha/Hora	Puntuación Diaría Fecha/Hora	Puntuación Diaría Fecha/Hora
Peso del Cuerpo	Pérdida normal o hasta 5%			
	Pérdida de 5-10%			
	Pérdida de más de 10%			
Fenotipo (puntuación 0-2 a ser atribuida a cada parámetro)	Ajuste Orbital			
	Aplanamiento de nariz / mejillas			
	Cambios en los oídos			
	Movimiento de las vibrisas			
	Condición del pelaje			
Estado Fisiológico	Respiración normal			
	Respiración ligeramente fatigada			
	Respiración considerablemente fatigada			

Estado Sicológico	Comportamiento normal			
	Comportamiento ligeramente sometido			
	Cambio moderado en el comportamiento y/o fuera de los compañeros de jaula			
	Reacciona violentamente/ vocalización			
PUNTUACIÓN TOTAL				

Tabla 5

PUNTUACIÓN	DEFINICIÓN
0	Condición normal del animal
1-2	Leve alteración de los parámetros; requiere una vigilancia más detallada
3-5	Alteración promedio de los parámetros, para que se considere analgesia
6-10	Sufrimiento significativo frecuentemente observado

Durante todo el período de observación, las ratas del grupo de control y las ratas tratadas con Seeliva a concentraciones de 0,05 mg/ml, 0,1 mg/ml, 1 mg/ml y 2,5 mg/ml tuvieron una Hoja de Puntuación igual a 0 (condición de estado normal). Por el contrario, las ratas tratadas con Seeliva a la concentración de 5 mg/ml acumularon una puntuación de 1,0 debido al comportamiento ligeramente sometido acompañado por comportamiento anormal tanto dentro como fuera de la jaula, compatible con un estado de baja reactividad y vigilancia (tendencia al sueño).

Durante la grabación del video fue posible verificar que las ratas del grupo de control presentaron episodios concomitantes de contracciones de las vibrisas y respiración acelerada, inclinación de la cabeza y, frecuentemente, contracciones de los ojos. Cien por ciento de los animales en el grupo de control presentaron estos episodios. Este resultado está de acuerdo con los datos contenidos en la hoja informativa de la compañía proveedora, según la cual más o menos a los 6 meses de vida todos los animales presentan esta sintomatología. A partir de las grabaciones de video se pudo verificar que los animales del grupo de control presentaron estos episodios de comportamiento de 15-18 segundos durante las 12 horas de luz cada hora. En las horas de oscuridad la duración fue similar, mientras que la frecuencia quedó reducida a una crisis cada 1,45/hora.

Las ratas tratadas con Seeliva a concentraciones de 0,05 mg/ml y 0,1 mg/ml no presentaron una reducción significativa en el número de convulsiones, cuando se comparó con el grupo de control. El grupo tratado con 1 mg/ml presentó una reducción de convulsiones igual a 10% por día pero solamente durante las 12 horas de oscuridad. Se encontró una reducción importante en la crisis en el grupo de ratas que recibió el fármaco a una concentración de 2,5 mg/ml. Específicamente, todos los animales pertenecientes a este grupo experimental

presentaron una reducción en el número de convulsiones de 87,4%. En este caso, la reducción tuvo lugar igualmente entre las 12 horas de luz y las 12 horas de oscuridad. Las crisis que persistieron tuvieron también una duración ligeramente reducida. Específicamente, las convulsiones pasaron desde una duración de 15-18 segundos hasta una duración comprendida entre 9 y 11 segundos.

El grupo experimental que recibió el fármaco a una concentración de 5 mg/ml mostró un estado ligeramente somnoliento desde el comienzo del tratamiento y el cual empeoró con el tiempo. Este grupo experimental tuvo una reducción de crisis de 91,8%, tomando en cuenta el evento adverso (somnolencia) encontrado. Igualmente, en este grupo la duración del ataque fue más corta, durando entre 9 y 11 segundos.

Veintiocho días después de la colocación de la cánula, los animales fueron sacrificados. Poco antes del sacrificio, se tomó una muestra de sangre desde la vena cava inferior para realizar pruebas hematológicas. En ningún grupo se encontró anormalidades en la hematología. Después del sacrificio, se recogió los cerebros de cada animal y se evaluaron macroscópicamente en busca de posibles signos relacionados con el fármaco, en los hemisferios cerebrales. Se tomaron también el hígado y riñones de cada animal y se

evaluaron tanto macroscópica como microscópicamente para establecer cualquier posible toxicidad relacionada con las vías de eliminación del fármaco. Después de 28 días de instilación no se encontró signos de toxicidad en los hemisferios cerebrales en cualquier grupo experimental. Además, las evaluaciones macroscópicas y microscópicas no revelaron alteraciones importantes en los riñones y en el hígado a cualquier dosis del fármaco probado.

EJEMPLO 3

ESTUDIO PARA EVALUAR LA TOXICIDAD DE LEVETIRACETAM EN UNA LÍNEA CELULAR NEURONAL MURINA

Para evaluar la citotoxicidad in vitro de 50 mg/mL de levetiracetam ("Seeliva") sobre las motoneuronas, NSC-34, se seleccionó para la prueba una línea celular de neuronas motoras de ratón. Se adquirió NSC-34 en Cellutions Biosystems Inc., Cedarlane (Toronto, Canadá) en el paso 27.

Para realizar el experimento, las células en el paso 30 fueron descongeladas en primer lugar y se sembraron durante 3 días en DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) con alto contenido de glucosa, suplementado con 1% de antibióticos, glutamina y 10% de FBS, a 37°C y 5% de CO₂ y luego se recogieron y resembraron (paso 31) en placas con 96-100 fosos (100 µl/foso) y se cultivaron durante 24 horas para lograr una confluencia de 70-80%.

En el día del experimento, se retiró al medio de cultivo y fue reemplazado con 100 μ l de medio fresco conteniendo Seeliva a concentraciones variables desde 0,5 hasta 2,75 mg/ml (8 réplicas para cada concentración y control). Luego, se incubó a las placas durante 24 horas a 37°C y 5% de CO₂. Después de la incubación, se agregó a cada foso 10 μ l/foso de una solución MTT (Bromuro de Tetrazolio Azul Tiazolilo) a 5 mg/ml (concentración final en el foso: 0,5 mg/ml). Luego, se colocó la placa nuevamente en la incubadora a 37°C y 5% de CO₂ durante 4 horas.

Luego, se disolvió a los cristales de formazan mediante la adición de 100 μ l/foso de HCl 0,1N en isopropanol y se realizó una incubación adicional de 1 hora. Se leyó la absorción (a 595 nm) mediante un espectrofotómetro con microplaca. Se corrigió cada valor de absorción por el control (absorción obtenida mediante la lectura de fosos que contienen solamente medio, MTT y HCl 0,1N en isopropanol, no sembrados con células) y se comparó con la absorción registrada en los controles no tratados.

Se repitió el experimento tres veces. Cuanto más alta la absorción, mayor la viabilidad de las células. Los resultados obtenidos en tres experimentos separados, indicados en la FIGURA 1, demostraron que Seeliva no fue tóxico para la línea

celular de neuronas motoras de ratón NSC-34 a la escala de concentración probada (0,5-2,75 mg/mL).

EJEMPLO 4

ESTUDIO PARA EVALUAR LA EFICACIA DEL TRATAMIENTO EN HUMANOS

Breve Resumen

Los pacientes con epilepsia médicamente refractaria serán tratados mediante la administración intratecal de la solución de levetiracetam descrita en el Ejemplo 1, utilizando un sistema de bomba implantable para el fármaco. La dosis de levetiracetam será aumentada semanalmente durante el período de evaluación ciega hasta el Día 64 para determinar la dosis máxima tolerada (MTD). Después del Día 64, los pacientes pueden continuar durante 52 semanas en el período de evaluación de etiqueta abierta (no ciego).

Descripción Detallada

Los pacientes epilépticos que son refractarios al tratamiento oral con fármacos antiepilépticos tienen una mortalidad significativamente más alta, mayor morbilidad, costos económicos más altos y calidad de vida disminuida, en comparación con aquellos que son epilépticos y que pueden ser controlados adecuadamente con tratamiento médico. Las opciones corrientes para pacientes refractarios incluyen resección cerebral neuroquirúrgica, neuroestimulación sensible y estimulación del nervio vago. Ninguna de estas

opciones es satisfactoria debido a la baja aplicabilidad de la cirugía para pacientes con convulsiones mal localizadas o multifocales y el éxito limitado de las opciones de tratamiento alternativo corrientemente disponibles.

En este estudio, los pacientes con epilepsia focal médicamente refractaria serán tratados con administración intratecal de levetiracetam utilizando un sistema de bomba implantable para fármaco. La solución es inyectada por vía intratecal a través de una punta de catéter insertada en la región torácica o cerebral de la columna vertebral de dicho paciente o sea entre las vértebras T7 y C1. Este es un estudio de dosis variable, con un componente de aumento de dosis doble ciego aleatorizado, para establecer la escala de dosis del suministro intratecal de levetiracetam.

Las evaluaciones clínicas, eventos adversos (AEs), diarios de convulsiones, medicaciones concomitantes, muestras de sangre y fluido cerebroespinal (CSF) serán recopilados y revisados en los tiempos designados. Se pueden realizar también imágenes de resonancia magnética (MRI) y electroencefalografía (EEG). Se realizarán la cirugía, cambios de dosis y farmacocinética con los pacientes en posición sentada.

La dosis de levetiracetam intratecal será aumentada gradualmente desde 5 mg/día hasta 300 mg/día hasta el Día 64

si es tolerada o se interrumpirá el aumento antes una vez que se establece la dosis máxima tolerada por el sujeto (MTD). La dosis máxima tolerada para cada sujeto será determinada en base a la dosis más alta tolerada sin experimentar un evento adverso limitador de la dosis (AE). Después de establecer la dosis máxima tolerada del sujeto, continuará el suministro de levetiracetam intratecal a la dosis máxima tolerada hasta el Día 64 del período de evaluación ciega. Los sujetos y médicos evaluadores continuarán sin conocer la dosis de tratamiento durante el período de evaluación ciega. Los sujetos pueden continuar en el período de evaluación por etiqueta abierta (no ciega) durante 52 semanas después del período de evaluación ciega.

Diseño del Estudio

Tipo de Estudio: Intervencionista (Prueba Clínica)

Reclutamiento Estimado: 12 participantes

Modelo de Intervención: Asignación de un Solo Grupo

Ocultamiento: Ninguna (Etiqueta Abierta)

Propósito Primario: Tratamiento

Título Oficial: Un Estudio Piloto de Dosis Variable para Evaluar la Administración Intratecal de Levetiracetam en Sujetos con Convulsiones Focales

Criterios de Elegibilidad

Edades Elegibles para el Estudio: 18 a 65 Años (Adulto, Adulto Mayor)

Sexos Elegibles para el Estudio: Ambos

Criterios de Inclusión:

- El sujeto no debe tener coagulopatía, deformación anatómica ventricular o peso anormalmente bajo del cerebro o importante pérdida de volumen, etc., y es aprobado para someterse a cirugía.
- El sujeto había comenzado a sufrir de epilepsia después de la edad de 5 años, tenía desarrollo cerebral normal hasta esa edad y tiene Coeficiente Intelectual de escala completa $CI > 70$ determinado mediante pruebas o evaluación funcional.
- El sujeto tiene un volumen cerebral que no se nota que sea anormalmente pequeño debido a atrofia, según el radiólogo que lee los resultados de la resonancia magnética o por los médicos tratantes (el neurocirujano) que revisa la resonancia magnética.
- El sujeto había tenido epilepsia confirmada durante un mínimo de 1 año, con diagnóstico de convulsiones focales, con o sin convulsiones secundarias generalizadas, según lo definido por International League Against Epilepsy (ILAE) Classification of Epileptic Seizures (1981).

- En opinión del investigador, el sujeto tiene convulsiones incapacitantes. Incapacitante se refiere a convulsiones que son lo bastante severas como para causar lesiones o impedir de manera significativa la capacidad funcional en campos que incluyen empleo, educación sicosocial y movilidad.
- El sujeto fue sometido a Prueba Clínica o Resonancia Magnética para descartar lesiones estructurales progresivas.
- El sujeto fue sometido a un EEG o EEG por video o monitoreo invasivo en los últimos 3 años, compatible con convulsiones parciales (un EEG interictal normal es compatible con convulsiones parciales).
- El sujeto ha fracasado previamente frente a por lo menos 3 medicamentos antiepilépticos utilizados solos o en combinación.
- El sujeto está tomando medicamentos antiepilépticos corrientemente aprobados y ha estado bajo un régimen de dosis estable durante 1 mes antes de la selección.
- El sujeto ha completado todas las investigaciones necesarias para satisfacer al Investigador de que las terapias no invasivas probablemente no sean completamente satisfactorias.

- Durante los 3 meses antes de dar el consentimiento, se observó un promedio de cuatro o más convulsiones focales clínicamente importantes, con o sin generalización secundaria, por mes. Se debe tomar en cuenta solamente convulsiones con manifestaciones objetivamente visibles. El sujeto no debe tener ningún período de más de 30 días en los 3 meses previos al reclutamiento, con menos de 2 convulsiones.
- El sujeto tiene convulsiones que son eventos distintos estereotípicos que pueden ser contados en forma confiable, en opinión del Investigador, por el sujeto o el cuidador.
- Médicamente refractario durante más de un año.

Criterios de Exclusión:

- El sujeto ha tenido cualquier enfermedad neurológica importante diferente a la epilepsia.
- El sujeto tiene historia, dentro de los 12 meses antes de la selección, de convulsiones repetidas que no pueden ser contadas.
- El sujeto tiene pseudo-convulsiones o convulsiones secundarias al consumo de drogas ilícitas o alcohol, neoplasia, infección activa en el Sistema Nervioso Central, enfermedad desmielinizante, enfermedad

neurológica degenerativa, enfermedad progresiva en el sistema nervioso central o enfermedad metabólica.

- El sujeto ha sido diagnosticado con convulsiones motoras parciales principalmente generalizadas o ha sido diagnosticado con convulsiones sicogénicas o no epilépticas en el año anterior.
- El sujeto ha tenido estado epiléptico refractario a benzodiacepinas y fenitoina en el año anterior a la selección.
- El sujeto está tomando actualmente medicación neuroléptica para el control del comportamiento.
- El sujeto está implantado actualmente con un dispositivo DBS o RNS utilizado para el tratamiento de condición neurológica o psiquiátrica.
- El sujeto tiene VNS y los parámetros de estimulación de VNS no son estables. Estable tiene la definición de que los parámetros de estimulación no han sido modificados en los últimos 4 meses o que el paciente/persona designada puede informar acerca de "deslizamiento magnético" durante el mismo período.
- El sujeto ha tenido más de 10 convulsiones en un día o más de 300 convulsiones en un año en el último año.

- En opinión del investigador, el sujeto tiene una condición médica clínicamente significativa o inestable (incluyendo abuso de alcohol o de drogas) o una enfermedad progresiva en el Sistema Nervioso Central.

En toda esta solicitud se hizo referencia a varias publicaciones. Las descripciones de esas publicaciones, de manera íntegra, se incorporan aquí a modo de referencia a fin de describir en forma más completa el estado del arte al cual pertenece esta invención. Será evidente para los expertos en el arte que es posible realizar diversas modificaciones y variaciones en la presente invención sin apartarse de su espíritu o alcances. Otras formas de la invención serán evidentes para los expertos en el arte al considerar la memoria descriptiva y la práctica de la invención descrita aquí. Se pretende que la memoria descriptiva y los ejemplos se consideren como modelos solamente, puesto que el espíritu y alcances verdaderos de la invención están indicados por las siguientes reivindicaciones.