

(12) **FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO**

(22) Data de pedido: 2007.06.15	(73) Titular(es): UCB PHARMA GMBH ALFRED-NOBEL-STRASSE 10 40789 MONHEIM DE
(30) Prioridade(s): 2006.06.15 US 813967 P 2006.10.12 EP 06021469 2006.10.12 EP 06021470 2006.11.22 EP 06024241	(72) Inventor(es): THOMAS STÖHR BE
(43) Data de publicação do pedido: 2012.06.13	(74) Mandatário: ALBERTO HERMÍNIO MANIQUE CANELAS RUA VÍCTOR CORDON, 14 1249-103 LISBOA PT
(45) Data e BPI da concessão: 2014.01.01 065/2014	

(54) Epígrafe: **COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM EFEITO ANTICONVULSIVO SINERGÍSTICO**

(57) Resumo:

O PRESENTE INVENTO É DIRIGIDO A UMA COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COMPREENDENDO UM COMPOSTO (A) DE UMA CLASSE DE COMPOSTOS PEPTÍDICOS E PELO MENOS UM OUTRO COMPOSTO (B) PARA A PREVENÇÃO, ALÍVIO E/OU TRATAMENTO DE CRISES EPILÉPTICAS.

RESUMO

**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM EFEITO ANTICONVULSIVO
SINERGÍSTICO"**

O presente invento é dirigido a uma composição farmacêutica compreendendo um Composto (a) de uma classe de compostos peptídicos e pelo menos um outro Composto (b) para a prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epilépticas.

DESCRIÇÃO**"COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA COM EFEITO ANTICONVULSIVO
SINERGÍSTICO"**

O presente pedido de patente enumera as prioridades de US 60/813.967 de 15 de Junho 2006, EP 06 021 470.7 de 12 de Outubro 2006, EP 06 021 469.9 de 12 de Outubro 2006, e EP 06 024 241.9 de 22 de Novembro 2006.

O presente invento é dirigido a uma composição farmacêutica compreendendo um composto (a) de uma classe de compostos peptídicos e pelo menos um outro composto (b) para a prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epilépticas em que esta composição possui um efeito sinérgico na prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epilépticas comparativamente com o efeito dos compostos (a) ou (b) administrados por si sós.

Alguns péptidos são conhecidos por apresentarem actividade sobre o sistema nervoso central (CNS) e serem úteis no tratamento de epilepsia e outros distúrbios do CNS. Estes péptidos estão descritos na Patente U.S. N° 5,378,729 e na Patente U.S. No. 5,773,475.

EP 1 541 138 é dirigida ao uso de uma classe de compostos peptídicos para o tratamento do estado de mal

epiléptico ("status epilepticus") ou estados relacionados, tais como crises repetitivas agudas e crises convulsivas. EP 1 541 138 é ainda dirigida à prevenção de crises tónico-clónicas generalizadas.

As crises epilépticas são a consequência de uma disfunção cerebral paroxismal relacionada com a actividade neuronal excessiva que conduz a uma alteração do comportamento ou da consciência. A epilepsia representa a recorrência de duas ou mais crises não provocadas e representa uma doença cerebral crónica.

Existem dois tipos principais de crises: crises parciais ou focais, que têm origem numa localização no cérebro; e crises generalizadas, as quais afectam simultaneamente ambos os hemisférios. As crises parciais manifestam-se de múltiplas formas dependendo da área que é afectada (confusão, movimentos automáticos do corpo, alucinações, etc.) e se se disseminam no cérebro podem terminar num evento tónico-clónico generalizado (uma crise). Existem vários tipos de crises generalizadas: convulsivas (tónica-clónica, tónica, clónica, mioclónica) e não convulsivas (ausências, atónicas). Tipicamente, todos os tipos de convulsões duram alguns minutos, geralmente menos de cinco minutos. As crises convulsivas, particularmente os eventos tónico-clónicos, tipicamente resultam na perda de consciência.

O estado de mal epiléptico ("status epilepticus",

SE) tem sido definido como uma crise que dura 30 ou mais minutos ou uma série de crises consecutivas que ocorrem durante 30 ou mais minutos, durante os quais o indivíduo não recupera completamente a consciência. No entanto, muitos clínicos e muitos artigos de pesquisa recentes importantes consideram um doente como estando em SE se as crises durarem mais de 5 minutos. Existem dois tipos principais de SE: SE generalizada, que pode ser convulsiva ou não convulsiva e SE focal. SE convulsiva generalizada é o tipo mais grave e está associado a morbidade e mortalidade elevadas. SE pode ocorrer em doentes com um diagnóstico anterior de epilepsia. No entanto, o estabelecimento de SE é mais frequente em indivíduos sem epilepsia anterior e está frequentemente relacionado com uma doença cerebral aguda e grave (por exemplo, encefalite ou choque) ou trauma. Para além destas, podem ser causa de SE uma variedade de condições incluindo hipoglicemia, overdose de drogas e abstinência de álcool ou drogas. Assim, a actividade anticonvulsiva de um composto ou combinação, por exemplo em modelos ou doentes com crises parciais complexas, não é necessariamente preditiva de actividade contra SE. SE não só é uma doença que ameaça a vida como também causa de perda das células neuronais e epileptogénese.

Apesar dos avanços médicos notáveis nos últimos 50 anos, o progresso na terapia da epilepsia tem sido bastante inadequado para um grande número de doentes. A prevalência mundial de epilepsia estima-se estar entre 0,3

e 0,6% (Sander *et al.*, 1987; Schmidt *et al.*, 1986; Loiseau, 1988). Cerca de 20-30% dos doentes sofrem de epilepsia intratável ou efeitos secundários graves apesar do tratamento precoce e de uma dosagem diária óptima de um fármaco anti-epiléptico adequado (Schmidt, 1992; Kramer, 1997; Brodie, 2001). Em tais casos, uma monoterapia alternativa pode controlar as crises; no entanto, uma supressão completa dos ataques convulsivos é raramente conseguida com um AED, mesmo se for administrado na dose máxima prescrita (Kramer, 1997). Quando a monoterapia com um fármaco anti-epiléptico falha, a terapia de combinação é aplicada numa tentativa de melhorar a efectividade ao melhorar a eficácia, a tolerabilidade ou ambas.

A lacosamida (LCM, R-2-acetamido-N-benzil-3-metoxipropionamida) é um membro de uma série de aminoácidos funcionalizados com actividade anticonvulsiva. A actividade anticonvulsiva foi demonstrada em grandes estudos clínicos e em modelos animais de epilepsia, incluindo crises por choque eléctrico máximo [MES], o modelo de crise refractária 6Hz e a crise induzida por som em murganhos Frings (Bialer *et al.*, 2001, 2002; Hovinga 2003). Ainda, LCM é activa contra "status epilepticus" auto-sustentado refractário. Para além da actividade do fármaco em crises induzidas electricamente, é eficaz contra "status epilepticus" induzido por cobaltomocisteína e lítio-pilocarpina (Bialer *et al.*, 2001, 2002).

Inicialmente houve uma sugestão que LCM possuísse

afinidade para o local da glicina insensível à estricnina do receptor NMDA, no entanto, mais estudos sugeriram que este não fosse um efeito directo pelo qual o fármaco exercesse a sua actividade anticonvulsiva (Bialer *et al.*, 2001, 2002). Em estudos de ligação a receptores (em mais de 100 locais diferentes), nem LCM nem os seus metabolitos se ligam a uma grande variedade de receptores neurotransmissores ou canais iónicos (Errington *et al.* 2006). Em culturas de células/tecidos, LCM não teve efeito nas correntes evocadas por NMDA ou nos canais de sódio comandados pela voltagem. Nos neurónicos corticais de murganho, o fármaco aumentou as correntes de GABA e inibiu indirectamente a transmissão de glutamato, muito provavelmente através de mecanismos não específicos (Bialer *et al.*, 2002). Dados recentes indicam que LCM possui um duplo modo de acção: estimula a inactivação lenta dos canais de sódio comandados pela voltagem e modula a proteína mediadora da resposta de colapso CRMP-2.

O perfil pré-clínico sugere que LCM seja útil no tratamento de crises tónico-clónicas parciais e generalizadas. Novos fármacos anti-epilépticos (AED), tais como LCM, foram inicialmente aprovados como tratamento adicional, frequentemente sem evidência que sugerisse com quais as terapias existentes deveria ser empregue. Ainda, a aproximadamente 30% dos doentes com epilepsia são prescritos regimes de politerapia. Existe, assim, uma clara necessidade de desenvolver uma base racional para a politerapia AED, *i.e.* desenvolver composições anticonvul-

sivas com eficácia, tolerabilidade ou ambas melhoradas. Combinações AED eficazes foram avaliadas empiricamente em doentes com crises intratáveis; no entanto, tais avaliações foram frequentemente acompanhadas de reacções com efeitos adversos prejudiciais (Warner *et al.*, 1992; Luszczki *et al.*, 2003). Assim, os modelos pré-clínicos foram usados como uma alternativa para a avaliação de interacções farmacodinâmicas de fármacos.

As composições farmacêuticas compreendendo (a) lacosamida e (b) levetiracetam para a prevenção, alívio ou/e tratamento de convulsões epilépticas, em que o efeito desta composição na prevenção, alívio ou/e tratamento de convulsões epilépticas é sinérgico comparativamente com o efeitos dos compostos (a) e (b) administrados por si sós não foi anteriormente descrito. Assim, o presente invento diz respeito a uma composição farmacêutica compreendendo (a) lacosamida ou um seu sal farmacêuticamente aceitável e (b) levetiracetam para a prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, facultativamente em conjunto com um veículo, diluente ou/e adjuvante farmacêuticamente aceitáveis. O efeito desta composição na prevenção, alívio ou/e tratamento de convulsões epilépticas pode ser sinérgico comparativamente com o efeito dos compostos (a) e (b) administrados sozinhos.

Neste pedido de patente, o composto (a) refere-se a lacosamida e o composto (b) refere-se a levetiracetam.

O termo "efeito sinérgico na prevenção, alívio ou/e tratamento de convulsões epilépticas" refere-se a um efeito na composição farmacêutica de acordo com o invento na prevenção alívio ou/e tratamento de crises epilépticas que é mais do que aditivo comparativamente com o efeito dos compostos (a) ou (b) administrados por si sós.

O efeito sinérgico do presente invento pode ser definido como um sinérgismo da combinação dos compostos (a) e (b) num efeito terapêutico pretendido (efeito terapêutico sinérgico) no tratamento de crises epilépticas.

O efeito sinérgico do presente invento pode também ser definido como um sinérgismo da combinação de compostos (a) e (b) na redução de efeitos secundários adversos, os quais podem ser inferiores na combinação de compostos (a) e (b) comparativamente com os efeitos secundários dos compostos (a) e (b) administrados por si sós.

De acordo com Deckers *et al.* (2000) um método isobolográfico usado para avaliar as interações entre AEDs é considerado como sendo o método óptimo para a detecção de sinergia, aditividade ou antagonismo entre AEDs em modelos animais de epilepsia, tais como o modelo de crise 6Hz no murganho. Para a análise isobolográfica, os valores de ED50 aditivos experimentais (EDmix) e teóricos (EDadd) são determinados a partir de curvas de dose-resposta de fármacos combinados. ED50 é definida como a dose de um fármaco que protege 50% dos animais contra crises induzidas por 6

Hz. ED50mix é uma dose total, determinada experimentalmente, da mistura dos dois fármacos componentes, os quais foram administrados na combinação de proporção fixa suficiente para um efeito protector de 50%. Pelo contrário, ED50add representa uma dose aditiva total de dois fármacos (calculado a partir da linha de aditividade), teoricamente proporcionando 50% de protecção contra crises.

O termo "índice de interacção" refere-se à razão ED50mix/ED50add. Esta razão parece ser um bom descritor da força de interacção entre os dois AEDs na análise isobolográfica (Luszczki et al., 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida et al., 1999; Tallarida, 2001, 2002). Se ED50mix = ED50add, então $\alpha = 1$. Pequenos desvios de α de 1 podem não ser considerados como importantes. Se α for inferior a 0,7, isto pode indicar um efeito sinérgico. Se o índice for superior a 1,3, isto pode indicar um efeito antagonista e se o índice estiver entre estes pode indicar interacção puramente aditiva (Luszczki et al., 2003; Kerry et al., 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

Numa realização preferida, o efeito sinérgico da composição farmacêutica do presente invento é definido como um valor do índice de interacção α da composição até 0,7, de preferência até 0,6, mais de preferência até 0,5, em que $\alpha > 0$. São exemplos do índice de interacção α 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,5, 0,6 e 0,7.

Um índice de protecção (PI) pode ser calculado

dividindo um determinado TD50, determinado num modelo animal que quantifica os efeitos tóxicos de anticonvulsivos, pelo respectivo ED50 determinado num modelo animal para crises de epilepsia. O PI é considerado uma margem satisfatória de segurança entre doses AED e doses de AEDs que exercem efeito sedativo, atáxico ou outros efeitos secundários neurotóxicos (Löscher et al., 1991). PI_{mix} é um índice de protecção determinado experimentalmente e PI_{add} é um índice de protecção calculado teoricamente a partir das linhas de aditividade no modelo de crises epilépticas e do modelo de quantificação de efeitos tóxicos.

O termo "índice de benefício (BI)" refere-se a um quociente de PI_{mix} e PI_{add} das respectivas combinações de proporções fixas, obtidas directamente a partir da análise isobolográfica. BI estima inequivocamente as vantagens da combinação de dois fármacos aplicados em várias combinações de proporções fixas. Ainda, BI pode proporcionar o fundamento para a combinação dos respectivos AEDs na prática clínica se o seu valor for $> 1,3$, enquanto $BI < 0,7$ pode indicar combinações desfavoráveis de AEDs (Luszczki et al., 2003, *Epilepsia* 44: 489).

Numa outra realização preferida, o efeito sinérgico da composição farmacêutica do presente invento é definido como um valor do índice de benefício BI da composição de pelo menos 1,3, de preferência de pelo menos 1,4, mais de preferência de pelo menos 1,5. São exemplos do

índice de benefício BI 1,3, 1,4, 1,5, 1,6, 1,7, 1,8, 1,9 e 2,0.

O termo "proporção fixa de doses do composto (b): composto (a) de 1:1, calculada com base nos valores de ED50 dos compostos individuais (b) e (a)" refere-se a composições compreendendo o composto (b) e o composto (a) numa dose correspondendo a 50% da respectiva dose ED50 dos compostos individuais (b) e (a) ou um múltiplo desta proporção de doses fixas. Assim, uma "proporção de doses fixas do composto (b): composto (a) de 3:1, calculado com base nos valores de ED50 dos compostos individuais (b) e (a)" refere-se a composições compreendendo o composto (b) numa dose correspondendo a 75% da respectiva dose ED50 e composto (a) numa dose correspondendo a 25 % da respectiva dose ED50 do composto (a) ou um múltiplo desta proporção de doses fixas.

Em geral, a "proporção de doses fixas do composto (b):composto (a) de X:Y, calculado com base nos valores ED50 dos compostos individuais (b) e (a)" refere-se a composições compreendendo o composto (b) e o composto (a), em que a dose do composto (b) corresponde a $X \cdot ED50 / (X+Y)$ do composto (b) e a dose do composto (a) corresponde a $Y \cdot ED50 / (X+Y)$ do composto (a), ou um múltiplo desta proporção de doses fixas.

Assim, uma composição compreendendo o composto (a) e o composto (b) numa razão de doses fixas de pelo

menos X:Y compreende pelo menos $X/(pelo\ menos\ X+Y)$ partes do composto (b), em que 1 parte é uma quantidade correspondente ao ED50 do composto (b) e $Y/(pelo\ menos\ X+Y)$ partes do composto (a), em que 1 parte é uma quantidade correspondendo ao ED50 do composto (a) ou um múltiplo desta razão de doses fixas.

O termo "múltiplo" refere-se a uma composição compreendendo uma quantidade maior ou menor de compostos (a) e (b) com referência à quantidade definida pelos valores de ED50, mantendo ao mesmo tempo a proporção fixa de doses. Uma composição compreendendo um múltiplo da proporção fixa de doses como indicado atrás pode assim compreender pelo menos 0,1 vezes a proporção fixa de dose, pelo menos 0,2 vezes, pelo menos 0,5 vezes, pelo menos 2 vezes, pelo menos 5 vezes ou pelo menos 10 vezes a razão de doses fixas ou/e no máximo 100 vezes a proporção fixa de doses, no máximo 50 vezes ou no máximo 20 vezes a proporção fixa de doses.

Ainda numa outra realização preferida, o composto (b) e o composto (a) estão presentes na composição farmacêutica do presente invento numa proporção fixa de doses de composto (b):composto (a) de 1:6 a 6:1, de preferência de 1:3 a 6:1, mais de preferência de 1:1 a 6:1, ainda mais de preferência de 3:1 a 6:1, em que a proporção fixa de doses é calculada com base nos valores de ED50 dos compostos individuais (b) e (a). Exemplos de proporções fixas de doses do composto (b):composto (a) de acordo como presente

invento são proporções fixas de doses de 1:6, 1:3, 1:1, 3:1 e 6:1. Outros exemplos de proporções fixas de doses de acordo com o presente invento são proporções fixas de doses de 1:5, 1:4, 1:2, 2:1, 4:1 e 5:1.

Numa realização preferida, o composto (b) e o composto (a) estão presentes na composição farmacêutica do presente invento numa proporção fixa de doses do composto (b):composto (a) de pelo menos 1:6 a pelo menos 1:3, de pelo menos 1:1, mais de preferência pelo menos 3:1, em que a proporção fixa de doses é calculada com base nos valores de ED50 dos compostos individuais (b) e (a). Exemplos de proporções fixas de doses do composto (b):composto (a) de acordo com esta realização mais preferida do presente invento são proporções fixas de doses de 1:1, 2:1, 3:1, 4:1, 5:1 e 6:1.

Ainda numa outra realização preferida, o composto 8b) e o composto (a) estão presentes na composição farmacêutica do presente invento numa proporção fixa de doses do composto (b):composto (a) de no máximo 6:1, em que a proporção fixa de doses é calculada com base nos valores ED50 dos compostos individuais (b) e (a).

Os familiarizados com a matéria podem determinar os valores de ED50 por métodos conhecidos na área. Prefere-se que os valores de ED50 sejam determinados por ensaios pré-clínicos ou/e clínicos. Os valores de ED50 publicados podem ser igualmente usados. Os valores de ED50 estão

publicados para lacosamida e levetiracetam. As Tabelas 1, 5 e 6 descrevem valores de ED50 específicos obtidos em vários modelos de rato e de murganho. Os familiarizados com a matéria sabem que num modelo particular, entre diferentes espécies, os valores de ED50 apresentam uma variação de um factor até 5 ou mesmo superior.

Em particular, o ED50 da lacosamida situa-se numa gama de pelo menos 0,5 mg/kg até 30 mg/kg de peso do corpo p.o. ou i.p.. Mais particularmente, o ED50 da lacosamida é 10 mg/kg de peso do corpo i.p.

Levetiracetam é o derivado etílico de piracetam e pertence ao grupo das racetamas. As racetamas podem ter um efeito sinérgico na prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epiléticas, comparativamente com o efeito da lacosamida e de uma racetam sozinha, em que as crises epiléticas são como aqui definidas.

Uma composição farmacêutica particularmente preferida do presente invento compreende levetiracetam e lacosamida ou/e um seu sal farmacêuticamente aceitável, facultativamente conjuntamente com um veículo, diluente ou/e adjuvante farmacêuticamente aceitável.

Esta composição particularmente preferida pode ter um efeito sinérgico na prevenção, alívio ou/e tratamento de convulsões epiléticas, comparativamente com o efeito da lacosamida e levetiracetam sozinhas, em que as crises epiléticas são como aqui definidas.

Nesta composição particularmente preferida, levetiracetam e lacosamida podem estar presente numa proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida de pelo menos 1:3, pelo menos 1:1 ou pelo menos 3:1, em que a proporção fixa de doses é calculada com base nos valores ED50 individuais de levetiracetam e lacosamida. Nesta composição particularmente preferida, a proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida pode ser no máximo de 6:1. A proporção fixa de doses pode ser calculada com base num valor de ED50 para levetiracetam ou/e um valor ED50 para lacosamida aqui descritos ou com base nos valores de ED50 conhecidos na área.

Esta composição particularmente preferida pode compreender levetiracetam numa dose de pelo menos 1000 mg/dia até 3000 mg/dia e lacosamida numa dose de pelo menos 100 mg/dia, de preferência pelo menos 200 mg/dia, mais de preferência pelo menos 300 mg/dia, mais de preferência pelo menos de 400 mg/dia e numa dose de num máximo de 6 g/dia, mais de preferência num máximo de 1 g/dia e mais de preferência num máximo de 600 mg/dia.

Nas composições particularmente preferidas aqui descritas, o efeito sinérgico pode também ser definido em termos do índice de interacção a , como aqui descrito, ou em termos do índice de benefício, como aqui descrito.

As composições farmacêuticas particularmente

preferidas aqui descritas podem, de preferência, ser preparadas para administração i.v. ou oral.

Ainda numa outra realização do presente invento, o efeito sinérgico da composição farmacêutica do presente invento é definido como um efeito adverso reduzido da combinação do composto (a) e composto (b) comparativamente com os compostos (a) e (b) administrados sozinhos.

Uma redução sinérgica de um efeito secundário pode não só ser encontrada nas combinações que apresentem um efeito terapêutico sinérgico, como também podem ser encontradas nas combinações de compostos (a) e (b) que apresentem um efeito terapêutico aditivo ou um efeito terapêutico sinérgico no tratamento de crises epilépticas.

Numa realização preferida, as crises epilépticas são seleccionadas de entre crises parciais com e sem generalização secundária, crises primárias generalizadas e estado de mal epiléptico.

Ainda um outro aspecto do presente invento é o uso da composição farmacêutica do invento para a preparação de um medicamento para a prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epilépticas, em que as crises epilépticas são como aqui definidas.

Ainda um outro aspecto do presente invento é um método para a prevenção, alívio ou/e tratamento de crises

epilépticas, em que as crises epilépticas são como aqui definidas, compreendendo a administração de uma quantidade eficaz da composição farmacêutica do invento a um indivíduo necessitado.

A lacosamida é bem tolerada, o que representa uma vantagem relativamente a outros fármacos normalmente usados no tratamento de convulsões epilépticas.

A lacosamida e a levetiracetam podem ser formuladas numa preparação farmacêutica (forma de dosagem unitária) para administração ao mesmo tempo ou podem ser formuladas em duas ou mais preparações distintas (formas de dosagem separadas), formas de dosagem separadas essas que podem ser administradas simultaneamente ou/e subsequente-mente. As preparações distintas nas formas de dosagem separadas podem ser administradas pela mesma via ou por vias diferentes.

A composição farmacêutica do presente invento pode assim compreender uma forma de dosagem unitária compreendendo lacosamida e levetiracetam.

A composição farmacêutica do presente invento pode também compreender uma forma de dosagem separada compreendendo

- (i) lacosamida e
- (ii) levetiracetam.

Ainda noutra realização preferida do presente invento, a segunda composição (ii) pode ser uma composição comercial.

As formas de dosagem separadas podem, facultativamente, ser embaladas em conjunto, por exemplo num único recipiente ou em vários recipientes dentro de uma única embalagem exterior ou co-apresentadas em embalagens separadas ("apresentação comum"). Como exemplo de acondicionamento na mesma embalagem ou de apresentação comum, considera-se um kit compreendendo, em recipientes separados, lacosamida e levetiracetam. Num outro exemplo, a lacosamida e a levetiracetam são embaladas separadamente e disponíveis para venda independentemente uma da outra, mas são comercializadas em conjunto ou promovidas em conjunto para usar de acordo com o invento. As formas de dosagem separadas podem também ser apresentadas a um indivíduo separadamente e independentemente, para usar de acordo com o invento.

A composição farmacêutica do presente invento é, de preferência, preparada para administração em mamíferos, de preferência em humanos.

A composição farmacêutica do presente invento compreendendo (a) lacosamida e (b) levetiracetam pode ser preparada para a prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epiléticas, como aqui definido.

O intervalo de administração da lacosamida e da levetiracetam pode depender das formas de dosagem. A lacosamida pode ser administrada primeiro ou a levetiracetam pode ser administrada primeiro.

Prefere-se que a lacosamida seja substancialmente enantiopura. Como aqui usado, o termo "substancialmente enantiopura" refere-se a um teor do enantiómero R de pelo menos 99,5%. Isto corresponde a um excesso de enantiómero (ee) de 99%. As quantidades respectivas dos enantiómeros R e S podem ser determinadas por cromatografia em coluna quiral, e.g. por HPLC com "ChiralPak" como fase estacionária quiral.

A lacosamida pode ser empregue na forma de sais face à sua natureza básica devido presença do grupo amina livre. Assim, a lacosamida pode formar sais com uma larga variedade de ácidos, inorgânicos e orgânicos, incluindo ácidos aceitáveis em termos farmacêuticos. Os sais com ácidos aceitáveis em termos farmacêuticos são certamente úteis na preparação de formulações em que seja vantajosa uma maior solubilidade em água.

Estes sais farmacêuticamente aceitáveis possuem também eficácia terapêutica. Estes sais incluem sais de ácidos inorgânicos tais como ácido clorídrico, iodídico, bromídrico, fosfórico, metafosfórico, nítrico e sulfúrico, assim como sais de ácidos orgânicos, tais como ácido

tartárico, acético cítrico, málico, benzóico, perclórico, glicólico, glucónico, sucínico, arilsulfónico, (e.g., p-toluenossulfónico, benzenossulfónico), fosfórico, malónico e similares.

O médico assistente determinará a dosagem das presentes combinações terapêuticas que serão mais úteis e variará com a forma de administração e composto particular escolhidos e ainda variará com o doente a tratar, a idade do doente, o tipo de doença a tratar. Será, de um modo geral, desejável iniciar o tratamento com pequenas dosagens, substancialmente inferiores à dosagem óptima das combinações e aumento da dosagem através de pequenos incrementos até ser atingido o efeito óptimo nas circunstâncias. Quando a composição é administrada oralmente, serão necessárias quantidades maiores do agente activo para produzir o mesmo efeito que uma quantidade mais pequena administrada parentericamente. As combinações do presente invento são úteis da mesma forma que agentes terapêuticos comparáveis e o nível de dosagem é da mesma ordem de grandeza geralmente empregue com estes outros agentes terapêuticos.

Numa realização preferida, a lacosamida é administrada em quantidades que variam entre 1 mg e 100 mg por quilograma de peso do corpo por dia, mais de preferência em quantidades que variam entre 1 mg e 10 mg por quilograma de peso de corpo por dia. Este regime de dosagem pode ser ajustado pelo médico para proporcionar a

resposta terapêutica óptima. Os doentes necessitados podem ser tratados com doses do composto (a) do presente invento de pelo menos 50mg/dia, de preferência pelo menos 200 mg/dia, mais de preferência de pelo menos 300 mg/dia, ainda mais de preferência de pelo menos 400 mg/dia e mais de preferência de pelo menos 600 mg/dia. De um modo geral, um doente necessitado pode ser tratado com doses num máximo de 6 g/dia, mais de preferência um máximo de 1 g/dia, ainda mais de preferência um máximo de 800 mg/dia e mais de preferência um máximo de 600 mg/dia. Nalguns casos, no entanto, podem ser necessárias doses mais elevadas ou mais baixas.

Numa outra realização preferida, levetiracetam é administrada em quantidades que variam entre 100 mg/dia e 4 g/dia.

Numa outra realização preferida, as doses diárias são aumentadas até uma dose diária pré-determinada ser atingida, a qual é mantida durante o resto do tratamento.

Ainda numa outra realização preferida, várias doses divididas podem ser administradas diariamente. Por exemplo, podem ser administradas três doses por dia, de preferência duas doses por dia. É mais preferido administrar uma única dose por dia.

Ainda numa outra realização preferida, pode ser administrada uma quantidade de lacosamida que resulte numa

concentração no plasma de 0,1 a 15 µg/ml (vale) e 5 a 18,5 µg/ml (pico), calculado como uma média relativamente a uma pluralidade de indivíduos tratados, a administração intravenosa em tratamento de emergência deverá resultar em níveis de pico no plasma até 30 µg/ml.

As combinações de lacosamida e de levetiracetam podem ser administradas numa forma conveniente, como seja pelas vias oral, intravenosa (quando solúvel em água), intramuscular, intratecal, rectal (e.g. supositório, gel, líquido, etc.) ou subcutânea. É preferida a administração via oral, rectal ou/e i.v.. Em tratamento de emergência, é preferida a administração i.v..

A composição farmacêutica do presente invento pode ser preparada para o regime de tratamento como descrito atrás, em particular para o tratamento com doses como descritas atrás, para obter concentrações no plasma como descrito, para períodos de administração ou/e vias de administração como especificado nas realizações do presente invento descritas atrás.

As combinações de lacosamida e de levetiracetam podem ser administradas oralmente, por exemplo, com diluente inerte ou com um veículo comestível assimilável ou podem estar encerradas em cápsulas de gelatina rígida ou macia, ou pode estar prensadas em comprimidos, ou podem ser directamente incorporadas na dieta alimentar. Para a administração terapêutica oral, as combinações de lacosamida e

de leveracetama podem ser incorporadas com excipientes e usadas na forma de comprimidos ingeríveis, comprimidos bucais, pastilhas, cápsulas, elixires, suspensões, xaropes, bolachas e similares. Tais composições e preparações deverão conter pelo menos 1% de lacosamida. A percentagem das composições e preparações podem, certamente, variar e podem convenientemente ter entre 5 e 80% por peso de unidade. A quantidade de combinações de lacosamida e de levetiracetam em tais composições úteis em terapêutica é de forma que seja obtida uma dosagem adequada. As composições ou preparações preferidas de acordo com o presente invento possuem entre cerca de 10 mg e 6 g de composto activo de lacosamida.

Os comprimidos, pastilhas, pílulas, cápsulas e similares podem também conter o seguinte: um agente de ligação, como seja goma tragacanta, acácia, amido de milho ou gelatina; excipientes tais como fosfato dicálcico; um agente de desintegração como seja amido de milho, amido de batata, ácido algínico e similares; um lubrificante como seja estearato de magnésio; e um agente edulcorante como seja sucrose, lactose ou sacarina pode ser adicionado ou um agente aromatizante como seja aroma de hortelã-pimenta, de óleo de gaultéria ou de cereja. Quando a forma de dosagem unitária é uma cápsula, pode conter, para além dos materiais atrás referidos, um veículo líquido.

Podem estar presentes vários outros materiais, como sejam revestimentos ou de outra forma modificadores da

forma física da unidade de dosagem. Por exemplo, comprimidos, pílulas ou cápsulas podem ser revestidas com "shellac", açúcar ou ambos. Um xarope ou elixir pode conter os compostos activos, sucrose como agente edulcorante, metilo e propilparabenos como preservantes, um corante e um aromatizante, como seja aroma de cereja ou de laranja. Certamente qualquer material usado na preparação da forma de unidade de dosagem deverá ser farmacêuticamente puro e substancialmente não tóxico nas quantidades empregues. Ainda, o composto activo pode ser incorporado nas preparações e formulações de libertação controlada. Por exemplo, são contempladas as formas de dosagem controlada em que o ingrediente activo esteja ligado a uma resina de permuta iónica que, facultativamente, pode ser revestida com um revestimento barreira de difusão para modificar as propriedades de libertação da resina.

A composição farmacêutica pode também ser administrada parentericamente ou intraperitonealmente. As dispersões podem também ser preparadas em glicerol, polietilenoglicóis líquidos e misturas dos mesmos e em óleos. Em condições normais de armazenamento e utilização, estas preparações possuem um preservativo para prevenir o crescimento de microrganismos.

As formas farmacêuticas adequadas para uso injectável incluem soluções aquosas estéreis (quando solúvel em água) ou dispersões e pós estéreis para preparação extemporânea de soluções ou dispersões

injectáveis estéreis. Em todos os casos a forma deve estar estéril e deve ser fluida de forma a poder usada com uma seringa. Deve ser estável em condições de fabrico e armazenamento e deve ser preservada contra a acção de microrganismos contaminantes tais como bactérias e fungos. O veículo pode ser um solvente ou meio de dispersão contendo, por exemplo, água, etanol, poliol (por exemplo, glicerol, propilenoglicol e polietilenoglicol líquido e similares), suas misturas adequadas e óleos vegetais. A fluidez correcta pode ser mantida, por exemplo, através da utilização de um revestimento como seja lecitina, através da manutenção do tamanho de partículas necessário no caso de dispersões e do uso de tensioactivos. A prevenção da acção de microrganismos pode ser conseguida através de vários agentes antibacterianos e antifúngicos, por exemplo, parabenos, clorobutanol, fenol, ácido sórbico, timerosal e similares. Em muitos casos, será preferível incluir agentes isotónicos, por exemplo, açúcares ou cloreto de sódio. A absorção prolongada das composições injectáveis pode ser conseguida através do uso nas composições de agentes que retardem a absorção, por exemplo, monostearato de alumínio e gelatina.

Soluções injectáveis estéreis são preparadas através da incorporação dos compostos activos na quantidade necessária no solvente adequado com vários outros ingredientes enumerados atrás, consoante necessário, seguido de esterilização por filtração. De um modo geral, são preparadas dispersões através da incorporação dos vários

ingredientes activos esterilizados num veículo estéril que contem meio de dispersão básico e os outros ingredientes necessários de entre os enumerados atrás. No caso da preparação de pós estéreis para a produção de soluções injectáveis estéreis, os métodos preferidos de preparação são a secagem sob vácuo ou liofilização, facultativamente juntamente com qualquer ingrediente adicional pretendido.

Como aqui usado, "veículo farmacêuticamente aceitável" inclui qualquer um dos solventes, meios de dispersão, revestimentos, agentes antibacterianos e antifúngicos, agentes de retardação da absorção para substâncias farmacêuticamente activas como é do conhecimento na área. Excepto se qualquer meio ou agente convencional for incompatível com o ingrediente activo, é contemplado o seu uso nas composições terapêuticas. Ingredientes activos suplementares podem ser igualmente incorporados nas composições.

É especialmente vantajoso formular composições parentéricas na forma de dosagem unitária por facilidade de administração e uniformidade de dosagem. A forma unitária de dosagem como usado refere-se a unidades físicas discretas adequadas como dosagens unitárias para mamíferos a serem tratados; cada unidade contendo uma quantidade pré-determinada do material activo calculada para produzir o efeito terapêutico pretendido em associação com o veículo farmacêutico necessário. As especificidades para as novas formas de dosagem do invento são ditadas e estão directamente dependentes das (a) características únicas do

material activo e do efeito particular a ser conseguido e (b) limitações inerentes à área da formulação de tal material activo para o tratamento de doença em indivíduos vivos tendo um estado de doença associado, em que a saúde do corpo está alterada como aqui descrito detalhadamente.

Os principais ingredientes activos são formulados para administração conveniente e eficaz em quantidades eficazes com um veículo farmacêuticamente aceitável na forma de dosagem unitária como aqui descrito. Uma forma de dosagem unitária pode, por exemplo, conter o principal composto activo (a) em quantidades que variam entre 10 mg e 6 g. Expresso em proporções, o composto activo está, de um modo geral, presente entre 1 e 750 mg/ml de veículo. No caso das composições contendo ingredientes activos suplementares, as dosagens são determinadas por referência à dose e forma de administração habituais dos referidos ingredientes.

Como aqui usado, o termo "doente" ou "indivíduo" refere-se a um animal de sangue quente e, de preferência, mamíferos, tais como, por exemplo, cães, gatos, cavalos, vacas, porcos, murganhos, ratos e primatas, incluindo seres humanos. O doente preferido é um ser humano.

O termo "tratar" refere-se ao alívio da dor associada a uma doença ou condição, para curar ou aliviar a doença ou condição do doente.

Os compostos do presente invento são administrados a um doente que sofra do tipo de distúrbio atrás referido numa quantidade eficaz. Estas quantidades são equivalentes a quantidades terapeuticamente eficazes atrás descritas.

O presente invento é ainda ilustrado pelo exemplo, figuras e tabelas que se seguem.

Legendas de figuras e tabelas

Figura 1: Isoblograma que mostra as interacções entre levetiracetam (LEV) e lacosamida (LCM) para três combinações de proporção fixa no modelo de convulsões induzidas por estimulação com 6Hz em murganho. Os valores da dose eficaz média (ED50) para LEV e LCM são colocados nos eixos do X e do Y, respectivamente. A linha recta que liga ambos os valores de ED50 representa a linha teórica de aditividade para um contínuo de diferentes proporções fixas de dose. Os pontos carregados descrevem valores de ED50mix derivados experimentalmente (com 95% de limite de confiança como barras de erro) para a dose total expressa como a proporção de LEV e LCM que produz um efeito de 50%.

Tabela 1: efeitos de LCM e fármacos anti-epilépticos convencionais contra crises induzidas por 6 Hz em murganhos. Os limites de confiança estão indicados entre parêntesis. São incluídos AEDs diferentes de LEV e de LCM como comparações.

Tabela 2: Caracterização isobolográfica da interacção entre LCM e LEV nos testes de crises induzidas por 6Hz em murganhos.

Tabela 3: Os efeitos de levetiracetam administrado sozinho e em combinação com lacosamida na coordenação motora no teste do cilindro rotativo ("rotarod") em murganhos. Os resultados do teste do cilindro rotativo são expressos como uma percentagem dos animais que mostra incapacidade de coordenação motora. Cada um dos grupos consistiu em 10 animais. Para testar levetiracetam sozinha no seu ED50, cada grupo consistiu em 20 animais. Usou-se o teste exacto de Fischer para comparações estatísticas.

Tabela 4: Sumário dos resultados de interacção combinada para LEV+LCM obtidos no modelo de crise induzida por 6 Hz em murganhos.

Tabela 5: Perfil de actividade anticonvulsiva e toxicidade mínima de lacosamida em murganhos e ratos.

Tabela 6: Perfil de actividade anticonvulsiva e toxicidade animal de anticonvulsivos protótipos em murganhos e ratos.

MES = electrochoque máximo, Sc subcutâneo, Met = Metrazol/convulsivo químico, Bic = Bicuculina/convulsivo químico, Pic = Picrotoxina/convulsivo químico, AGS = crises audiogénicas.

Exemplo

O objectivo deste estudo foi investigar potenciais interacções entre LCM e Levetiracetam (LEV) no modelo de crises induzidas por 6 Hz em murganhos usando a análise isobolográfica. De acordo com Deckers *et al.* (2000) um método isobolográfica usado para avaliar interacções entre AEDs é considerado como o método óptimo para determinar sinergia, aditividade ou antagonismo entre AEDs em modelos animais de epilepsia. Os efeitos adversos de tais combinações foram avaliados no teste do cilindro rotativo.

Animais

As experiências foram realizadas em murganhos CBA machos adultos (Universidade de Odessa) pesando entre 20 e 28 g. Os murganhos foram mantidos em gaiolas para colónias com acesso livre a alimentos e água, em condições de laboratório convencionais com ciclo natural de luz-escuridão. Após 1 semana de adaptação às condições laboratoriais, os animais foram distribuídos aleatoriamente por grupos experimentais consistindo em dez murganhos. Cada um dos murganhos foi usado apenas uma vez. Todas as experiências foram realizadas entre 9 am e 4 pm. Os procedimentos envolveram animais e a prestação de cuidados foi conduzida de acordo com os regulamentos actuais da Comunidade Europeia.

Fármacos

Neste estudo foram usados os AEDs seguintes: LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM e GBP doados por SCHWARZ Pharma. Todos os fármacos foram dissolvidos em 0,5% de metilcelulose e administrados intraperitonealmente (i.p.) num volume de 0,2 ml/20 g de peso de corpo (CBZ, VPA-15 min; LCM, LTG - 30 min; LEV, GBP - 60 min; PHT, TPM - 120 min antes do teste).

Prepararam-se soluções frescas dos fármacos extemporâneas no dia de cada experiência. Estes testes de pré-tratamento antes de testar AEDs foram baseados em informação acerca da sua actividade biológica na literatura (Barton *et al.*, 2001; Luszczki *et al.*, 2006).

Teste das crises induzidas por 6 Hz

Crises "psicomotoras" foram induzidas através da estimulação corneal (6 Hz, 32 mA, 0,2 ms de largura de pulso rectangular, 3s de duração) usando um estimulador Grass S48 (Barton *et al.*, 2001).

Na altura da administração do fármaco, uma gota de 0,5% tetracaína foi aplicada nos olhos de todos os animais. Antes da colocação dos eléctrodos corneais, uma gota de soro fisiológico 0,9% foi colocada nos olhos. Os animais foram imobilizados manualmente e libertados

imediatamente após a estimulação e observados relativamente à presença ou ausência de actividade de convulsões, sendo caracterizadas por atordoamento, clónus dos membros anteriores, contracção das vibrissas e cauda de Straub. A protecção foi definida como a ausência de uma crise (Barton *et al.*, 2001). Nos grupos controlo (com injeção de veículo) todos os animais apresentaram crises. A eficácia protectora de AEDs foi determinada como a sua capacidade para proteger 50% dos murganhos contra convulsões induzidas por 6 Hz e expressas como valores da respectiva dose efectiva média (ED50). Para avaliar cada valor de ED50, pelo menos quatro grupos de 10 murganhos, após receberem doses progressivas de um AED, foram sujeitos a uma crise induzida por 6 Hz. Os valores de ED50 (com limites de confiança de 95%) foram calculados através de análise de Probit recorrendo a computador (Litchfield, Wilcoxon, 1949) e subsequentemente transformada em erros padrão da média (SEM).

Teste do cilindro rotativo

A incapacidade da função motora foi quantificada através do teste do cilindro rotativo em murganhos de acordo com Dunham e Miya (1957). O teste do cilindro rotativo foi efectuado usando um cilindro de 3 cm de diâmetro, rodando a uma velocidade constante de 6 rpm. Neste teste, um deficit neurológico agudo (efeitos adversos produzidos por AEDs) foi indicado pela incapacidade dos animais para manterem o seu equilíbrio durante pelo menos

120 s no cilindro rotativo. A proporção de doses avaliada neste modelo foi sempre de 1:1. Para comparação, cada AED foi testado sozinho no seu ED50 e 50% do seu ED50 no modelo 6 Hz.

Análise dos dados

A análise isobolográfica foi baseada numa comparação de doses de fármaco com a mesma eficácia. No presente estudo, as interacções entre fármacos, no que respeita à sua eficácia anticonvulsiva contra o teste de crises induzidas por 6Hz foram avaliadas isobolograficamente de acordo com o processo elaborado por Tallarida (1992); Porreca *et al.* (1990); Luszczki *et al.* (2006). Os aditivos experimental (EDmix) e teórico (EDadd) foram determinados a partir das curvas de dose resposta de fármacos combinados (Tallarida *et al.*, 1997). ED50 é definida como uma dosagem de um fármaco que protege 50% dos animais contra crises induzidas por 6 Hz. ED50mix é uma dose total determinada experimentalmente da mistura de dois fármacos componentes, os quais foram administrados na combinação de proporção fixa suficiente para um efeito protector de 50%. Pelo contrário, ED50add representa uma dose aditiva total de dois fármacos (calculada a partir da linha de aditividade), teoricamente proporcionando 50% de protecção contra crises. Os respectivos limites de 95% de confiança de EDmix foram calculados de acordo com Litchfield and Wilcoxon (1949), e estes de EDadd de acordo com Tallarida and Murray (1987), e subsequentemente

transformados em SEM, de acordo com um procedimento descrito detalhadamente por Luszczycki *et al.* (2003).

Para estimar os tipos de interacções, três proporções de dose fixa dos fármacos foram avaliadas como se segue 1:3, 1:1 e 3:1 nas crises induzidas por 6 Hz. Para visualizar os tipos de interacções entre LCM e AEDs estudadas, os isobolos foram extraídos através da representação dos pontos que reflectem as respectivas doses de LCM (no eixo dos Y) e doses de um AED no eixo dos X. A linha recta que liga os valores de ED50 para os dois fármacos testados, administrados sozinhos contra crises induzidas por 6 Hz, representa o isobolo teórico para aditividade. Se os pontos dos dados determinados experimentalmente, reflectindo as combinações de várias proporções fixas, se situarem nesta linha, os efeitos dos fármacos são aditivos (sem interacção). Se os pontos caírem significativamente abaixo da linha aditiva, os dois fármacos componentes actuam sinergisticamente. Ao contrário, o antagonismo pode ser reconhecido se estes pontos estiverem localizados acima do isobolo aditivo.

Ainda, um índice de interacção para várias combinações de proporção fixa de dois AEDs no teste 6 Hz foi calculado como uma razão ED_{50mix}/ED_{50add} . Esta razão parece ser um bom descritor da força da interacção entre dois AEDs na análise isobolográfica ((Luszczycki *et al.*, 2003; Berenbaum, 1989; Tallarida *et al.*, 1999; Tallarida, 2001, 2002). Se o índice for inferior a 0,7, este indica um

efeito sinérgico. Se o índice for superior a 1,3, este indica um efeito antagónico e se o índice estiver entre estes indica interacção puramente aditiva (Luszczki *et al.*, 2003; Kerry *et al.*, 1975; Bourgeois, Wad, 1984, 1988; Bourgeois, 1988).

Um índice de protecção (PI) pode ser calculado dividindo um determinado TD₅₀, obtido no teste do cilindro rotativo, pelo respectivo ED₅₀ determinado no teste de crises induzidas por 6 Hz. O PI é considerado uma margem de segurança satisfatória entre doses de AED e doses de AEDs sedativas, atáxicas ou outros efeitos secundários neurotóxicos (Loscher, W., Nolting, B., The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices, *Epilepsy Res* (1991), 9:1-10).

Um índice de benefício (BI) é definido como um quociente de PI_{mix} e PI_{add} das respectivas combinações de proporção fixa obtidas directamente a partir da análise isobolográfica. PI_{mix} é um índice de protecção determinado experimentalmente e PI_{add} é um índice de protecção calculado teoricamente a partir das linhas de aditividade na convulsão de 6 Hz e no teste do cilindro rotativo. BI inequivocamente estima vantagens da combinação dos dois fármacos em várias combinações de proporção fixa. Ainda, BI proporciona o fundamento para a combinação dos respectivos AEDs na prática clínica se o seu valor for >1,3, enquanto BI<0,7 indica combinações desfavoráveis de AEDs. (Luszczki

JJ, Borowicz KK, Swiader M, Czuczwar SJ, Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis, *Epilepsia* (2003), 44:489-99).

Resultados

1. Efeitos anticonvulsivos de AED contra crise induzida por 6 Hz em murganhos.

Todos os AEDs estudados (LCM, LTG, VPA, CBZ, PHT, LEV, TPM, GBP) produziram efeitos anticonvulsivos dependentes da dose contra crise induzida por 6 Hz em murganhos. Os valores de ED50 para os fármacos administrados sozinhos estão apresentados na Tabela 1. Entre os fármacos, Lacosamida apresentou a potência mais elevada (*i.e.* ED50 mais baixo).

2. Análise isobolográfica das interações entre LCM e numerosas AEDs no modelo de crise induzida por 6 Hz.

Com base nos valores de ED50 determinados para cada AED individualmente, um ED50 aditivo teórico para misturas de fármacos (valores ED50add) foi calculado para três proporções fixas (1:3, 1:1 e 3:1). Subsequentemente, os valores de ED50mix experimentais foram determinados para as mesmas combinações de proporções fixas no teste da crise induzida por 6 Hz (Tabela 2). A interação entre LCM+LEV (Figura 1) foi sinérgica ao longo de todas as proporções

(Tabela 2), uma vez que os índices de interacção para estas combinações foram inferiores a 0,7 (Tabela 2).

3. Teste do cilindro rotativo

Os resultados detalhados estão apresentados na Tabela 3. LCM co-administrado com LEV na proporção de doses de 1:1 não produz inibição significativa do desempenho motor no murganho.

A Tabela 4 sumariza os tipos de interacções observadas entre LEV e LCM relativamente ao teste de crise induzida por 6 Hz.

Discussão

Este estudo demonstra que LCM protegeu totalmente os murganhos das crises psicomotoras induzidas por 6 Hz com um ED50 de 10,1 mg/kg. Esta dose está de acordo com o ED50 (9,9 mg/kg) determinado no programa de rastreio de fármacos anticonvulsivos de NINDS, mas é 2-3 vezes superior ao ED50 necessário para protecção de crises provocadas por electrochoque máximo em murganhos e ratos (Stoehr *et al.*, submetido). Em geral os nossos dados estão de acordo com os descritos por Barton *et al.* (2001). Lacosamida é o fármaco com maior potência neste modelo quando comparado com os outros AEDs testados. Pelo contrário, os moduladores dos canais de sódio fenitoína, lamotrigina e carbamazepina não afectaram o desempenho no cilindro rotativo em doses farmacológicas.

O teste de 6 Hz é considerado um modelo para o tratamento de crises refractárias e.g. devido à observação que LEV proporciona protecção completa neste modelo apesar de ser inactivo numa variedade de outros modelos (Gower *et al.*, 1993; Klitgaard *et al.*, 1998; Löscher, Honack, 1993; Patsalos, 2004). Os nossos dados confirmam as diferenças no perfil farmacológico dos modelos MES e 6Hz. Barton *et al.* (2001) usaram o gene precoce imediato c-Fos como marcador de activação neuronal induzida por crises e mostraram que as crises induzidas por 6 Hz resultam num padrão claramente diferente de activação neuronal relativamente ao observado após crises induzidas por electrochoque máximo ou PTZ. Duncan and Kohn (2004) mostraram, usando a técnica de 2-desoxiglucose, que este padrão específico de activação neuronal foi atenuado por lacosamida, enquanto o fármaco não teve qualquer efeito nos padrões basais.

A análise isobolográfica revelou que LCM actua sinergisticamente com LEV para todas as proporções fixas examinadas.

Nenhuma das combinações de fármacos estudadas apresentou efeitos infra-aditivos (antagonismo entre fármacos para eficácia anticonvulsiva) ou potenciação de toxicidades. Em nenhum caso em que houve potenciação das actividades anticonvulsivas houve potenciação de neurotoxicidades agudas. Esta é, certamente, uma interacção desejável para qualquer combinação de fármacos uma vez que o resultado é uma margem de segurança melhorada.

Podemos sugerir algum mecanismo subjacente aos diferentes tipos de interacções observadas entre LCM e LEV. Em primeiro lugar pode-se excluir os efeitos farmacocinéticos como razão para os efeitos aditivos ou sinérgicos apesar dos níveis do plasma de AEDs não terem sido determinados. LCM não inibe ou induz uma grande variedade de enzimas metabolizadoras de fármacos nem é metabolizada em nível elevado por uma delas. Ainda, a análise farmacocinética da população clínica não forneceu evidência de qualquer efeito de LCM nos níveis de plasma de AEDs ou vice-versa. Assim, as interacções encontradas no presente estudo são puramente de natureza farmacodinâmica.

Os mecanismos de actuação subjacentes à natureza da interacção sinérgica ou aditiva entre LCM e LEV são desconhecidos. De acordo com Deckers *et al.*, (2000), as interacções sinérgicas são provavelmente entre fármacos com diferentes mecanismos de actuação e a aditividade pode ser esperada para fármacos que partilhem mecanismos semelhantes.

A partir da análise da actividade adversa no teste do cilindro rotativo pode ser postulado que as combinações que apresentem sinergia ou aditividade clara no teste de crise induzida por 6 Hz não estão associadas à inibição da coordenação motora em murganhos.

Deverá ser sublinhado que a proporção de doses pode ser crítica para o resultado final do tipo de

interacção entre AEDs. Isto é evidente a partir do presente resultado que nalgumas proporções de doses as interacções foram simplesmente aditivas (e.g. LCM+GBP, 1:3) e noutras proporções de doses foram terapeuticamente sinérgicas. Os resultados de outros estudos também apontam para este problema (Gordon *et al.*, 1993; Borowicz *et al.*, 2000). Por exemplo, Borowicz *et al.* (2002) usando o teste MES em murganhos observou que GBP em combinação com CBZ mostrou uma interacção aditiva numa proporção de doses de 1:1 mas para muitos outros mostrou interacções sinérgicas significativas. Deste ponto de vista, isto deve ser considerado pelos clínicos quando da introdução de combinações de fármacos em doentes com epilepsia.

Teoricamente, uma combinação de fármacos que apresente apenas aditividade para acções anticonvulsivas mas sem efeitos adversos ou com efeitos adversos mínimos, também é relevante do ponto de vista clínico (Luszczki *et al.*, 2003), uma vez que as combinações de doses baixas podem proporcionar o mesmo efeito anticonvulsivo com efeitos secundários mais reduzidos.

Concluiu-se que a lacosamida apresenta um efeito sinérgico juntamente com levetiracetam na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas.

Lisboa, 25 de março de 2014

REIVINDICAÇÕES

1. Uma preparação farmacêutica para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, em que a referida preparação compreende (a) lacosamida e (b) levetiracetam, ou/e um seu sal farmaceuticamente aceitável, facultativamente em conjunto com veículo, diluente ou/e adjuvante farmaceuticamente aceitável, e em que tal preparação está numa forma de dosagem unitária ou está em formas de dosagem separadas que partilham a mesma embalagem.

2. A preparação farmacêutica para uso na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas de acordo com a reivindicação 1, em que a referida preparação farmacêutica compreende (b) levetiracetam e (a) lacosamida numa proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida de pelo menos 1:3 calculada com base nos valores de ED50 dos componentes individuais (b) e (a).

3. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, em que a referida preparação farmacêutica é formulada numa preparação farmacêutica (forma de dosagem unitária).

4. Uma preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 ou 2 para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, em

que a referida preparação farmacêutica está em formas de dosagem separadas que são embaladas em conjunto num único recipientes ou em vários recipientes dentro de uma única embalagem exterior.

5. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, em que a referida preparação farmacêutica compreende (b) levetiracetam e (a) lacosamida numa proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida entre 1:3 e 6:1, calculado com base nos valores de ED50 dos componentes individuais (b) e (a).

6. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4 para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, em que a referida preparação farmacêutica compreende (b) levetiracetam e (a) lacosamida numa proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida entre 1:1 e 6:1, calculada com base nos valores de ED50 dos componentes individuais (b) e (a).

7. A preparação farmacêutica para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, compreendendo (b) levetiracetam e (a) lacosamida numa proporção fixa de doses de levetiracetam:lacosamida entre 1:1 e 3:1, calculada com base nos valores de ED50 dos componentes individuais (b) e (a).

8. A preparação farmacêutica para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas de acordo com qualquer uma das reivindicações 2 e 5 a 7, em que o valor de ED50 da lacosamida é 10,1 mg/kg e o valor de ED50 de levetiracetam é 22,8 mg/kg.

9. A preparação farmacêutica para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores em que a referida preparação farmacêutica compreende levetiracetam numa dose de pelo menos 1000 mg/dia até 3000 mg/dia e lacosamida numa dose de pelo menos 100 mg/dia e num máximo de 600 mg/dia.

10. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas, as quais são seleccionadas entre crises parciais com e sem generalização secundária, crises primárias generalizadas e estado de mal epiléptico.

11. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epilépticas em que a referida preparação farmacêutica é preparada para a administração em três doses por dia, duas doses por dia ou uma única dose por dia.

12. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epiléticas, em que a referida preparação farmacêutica é preparada para administração oral ou i.v.

13. A preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores para usar na prevenção, alívio ou/e tratamento de crises epiléticas, em que a referida preparação farmacêutica é preparada para a administração oral e está encerrada em cápsulas de gelatina rígidas ou moles, ou está prensada em comprimidos.

14. Uso de preparação farmacêutica de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 9 ou 11 a 13 para a preparação de um medicamento para a prevenção, alívio e/ou tratamento de crises epiléticas.

15. Uso de acordo com a reivindicação 14, em que as crises epiléticas são seleccionadas entre crises parciais com ou sem generalização secundária, crises primárias generalizadas e estado de mal epilético.

Lisboa, 25 de março de 2014

Figura 1

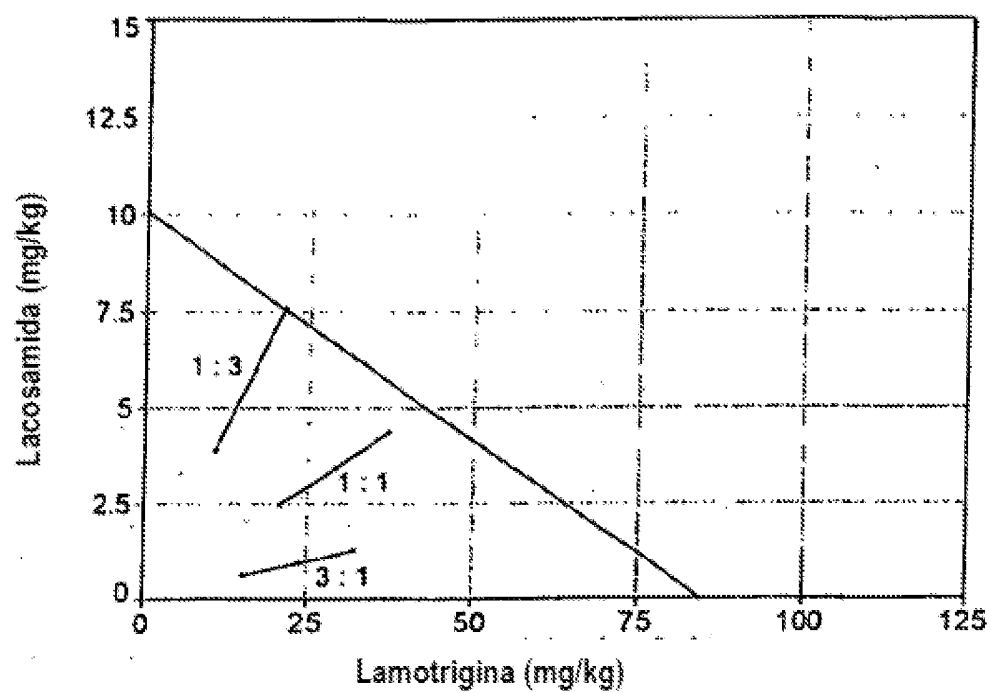


Figura 2

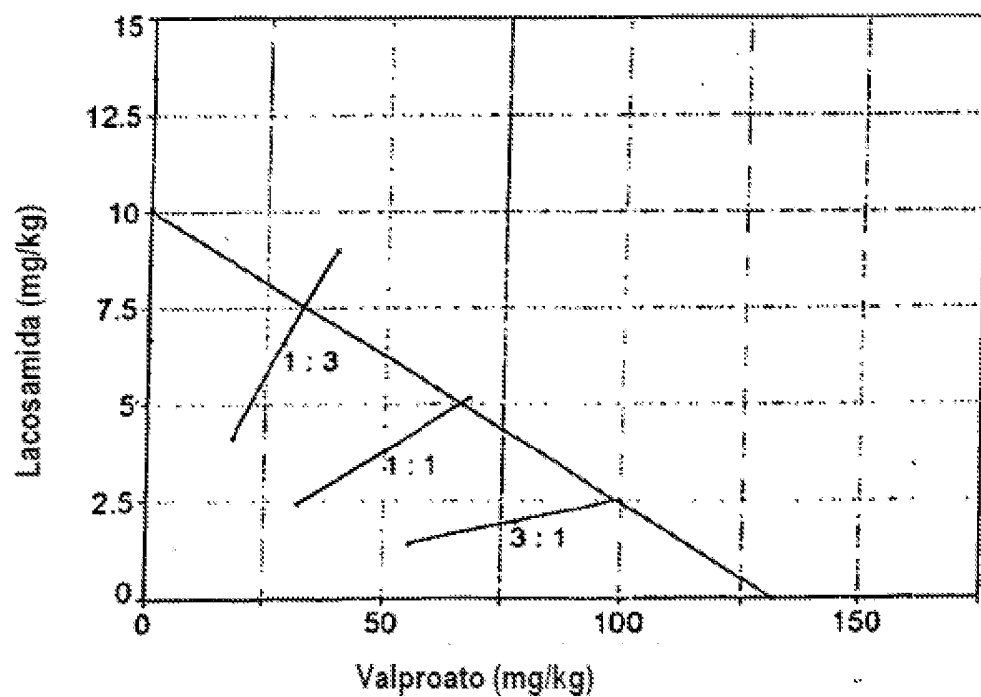


Figura 3

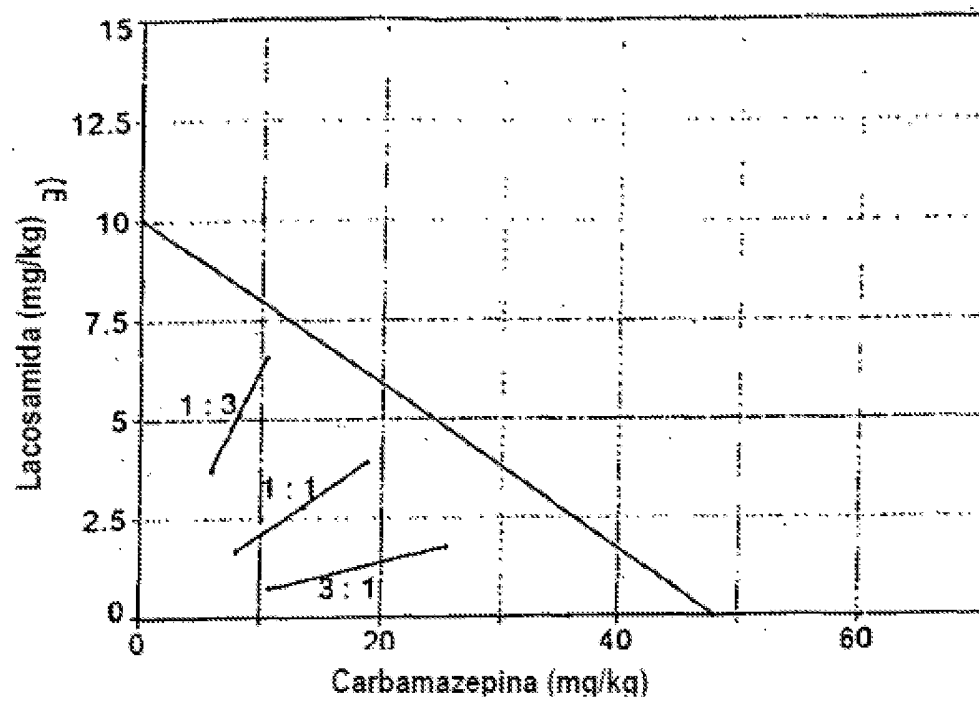


Figura 4

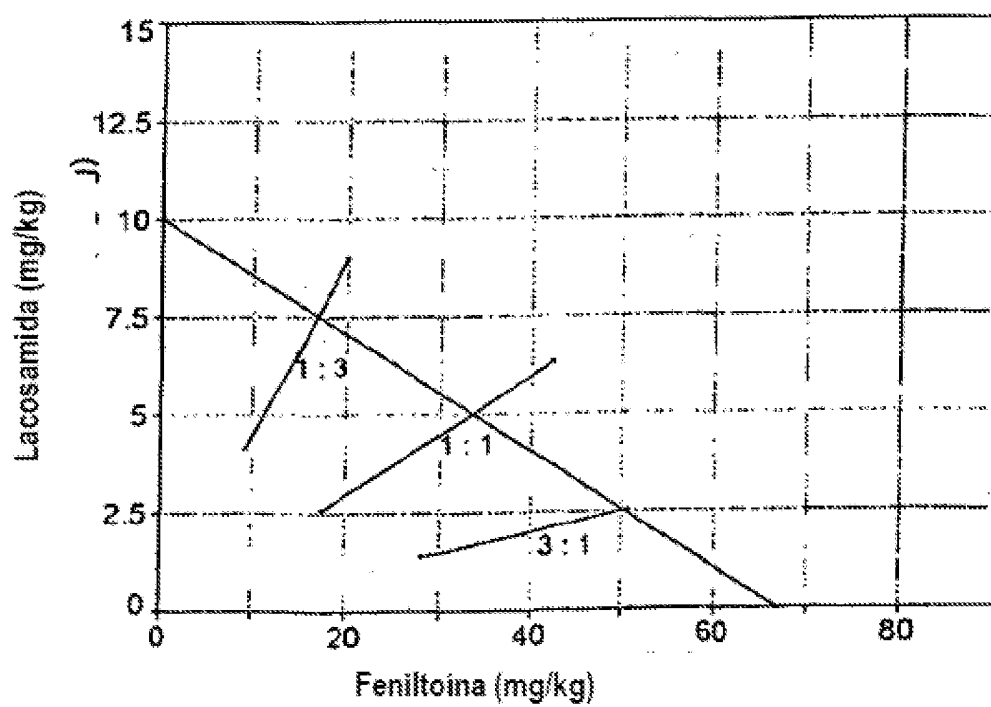


Figura 5

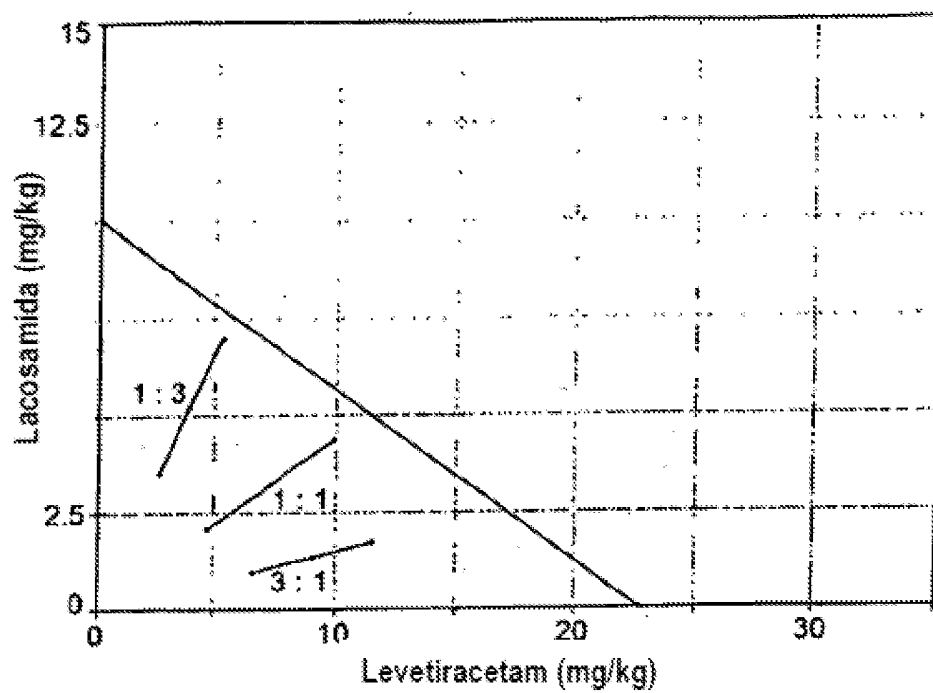


Figura 6

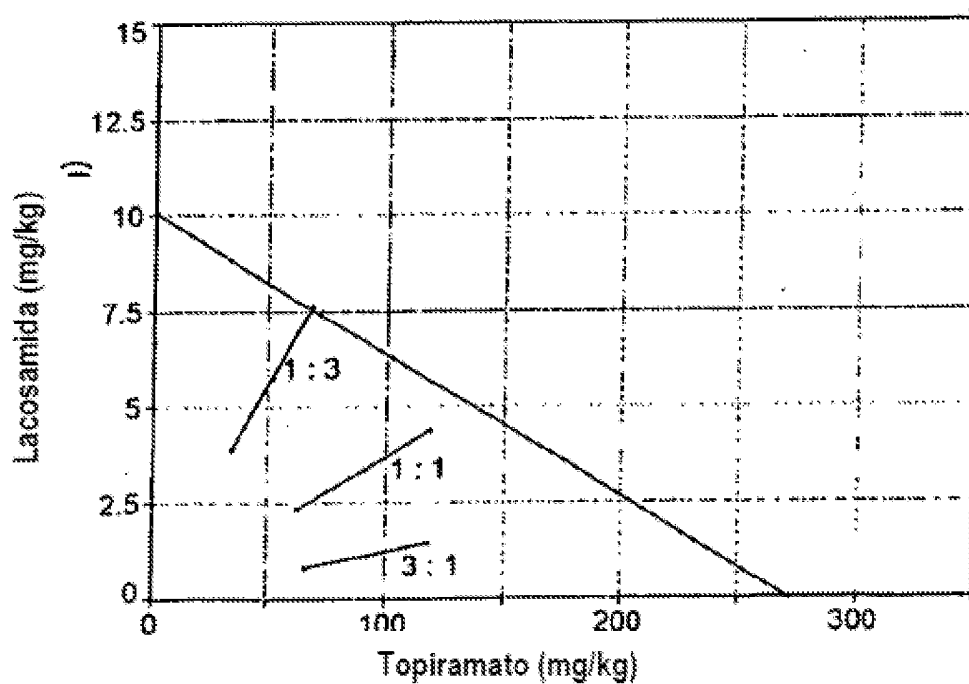


Figura 7

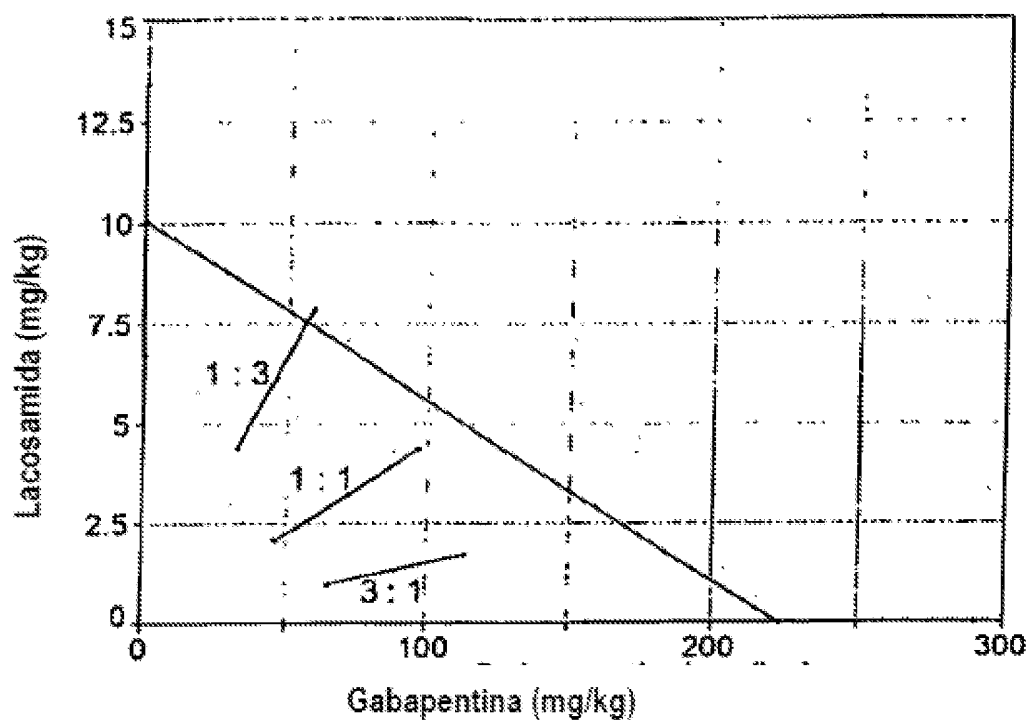


Tabela 1:

Fármaco	ED50 (mg/kg i.p.)
LCM	10.1 (4.5 – 19.8)
LTG	85.0 (48.0 – 145.2)
VPA	132.0 (78.7 – 205.6)
CBZ	48.1 (27.4 – 81.5)
PHT	67.0 (39.6 – 111.6)
LEV	22.8 (9.97 – 48.74)
TPM	271.7 (143.0 – 493.0)
GBP	224.0 (108.0 – 428.0)

Tabela 2:

Combinação de fármacos	F	ED _{50add} ± SEM	ED _{50mix} ± SEM	(α)
LTG + LCM	1 : 3	28.8 ± 7.9	21.9 ± 7.0	0.76
	1 : 1	47.5 ± 12.4	32.3 ± 8.9	0.68
	3 : 1	66.2 ± 17.0	24.7 ± 8.6	0.37
VPA + LCM	1 : 3	40.5 ± 9.7	35.4 ± 13.1	0.87
	1 : 1	71.0 ± 16.1	53.7 ± 19.3	0.76
	3 : 1	101.5 ± 22.4	79.6 ± 22.5	0.78
CBZ + LCM	1 : 3	19.6 ± 5.6	13.3 ± 3.7	0.68
	1 : 1	29.1 ± 7.8	16.2 ± 6.5	0.56
	3 : 1	38.6 ± 10.0	19.3 ± 7.8	0.50
PHT + LCM	1 : 3	24.3 ± 6.5	21.2 ± 7.9	0.87
	1 : 1	38.5 ± 9.7	34.2 ± 14.3	0.89
	3 : 1	52.8 ± 12.8	41.4 ± 11.7	0.78
LEV + LCM	1 : 3	13.2 ± 4.4	9.2 ± 3.0	0.69
	1 : 1	16.4 ± 5.5	10.5 ± 3.7	0.64
	3 : 1	19.6 ± 6.6	10.4 ± 2.9	0.53
TPM + LCM	1 : 3	75.5 ± 21.2	57.7 ± 18.7	0.76
	1 : 1	140.9 ± 38.9	94.4 ± 28.9	0.67
	3 : 1	206.3 ± 56.7	93.7 ± 25.8	0.45
GBP + LCM	1 : 3	63.6 ± 19.2	51.8 ± 14.5	0.82
	1 : 1	117.1 ± 35.0	74.8 ± 26.5	0.64
	3 : 1	170.6 ± 50.9	90.4 ± 25.0	0.53

Tabela 3:

Tratamento (mg/kg i.p.)	Incapacidade dos murganhos (%)
LCM (5.0)	0
LCM (10)	20
LTG (42.5)	40
LTG (85)	95
LCM (5.0) + LTG (42.5)	50
CBZ (24.0)	20
CBZ (48)	50
LCM (5.0) + CBZ (24.0)	20
VPA (66.0)	0
VPA (132)	25
LCM (5.0) + VPA (66.0)	10
PHT (33.0)	30
PHT (67)	50
LCM (5.0) + PHT (33.0)	20
LEV (11.4)	0
LEV (23)	0
LCM (5.0) + LEV (11.4)	0
TPM (133.9)	0
TPM (272)	35
LCM (5.0) + TPM (133.9)	0
GBP (112.0)	10
GBP (224)	35
LCM (5.0) + GBP (112.0)	20

Tabela 4:

	1:3	1:1	3:1
LTG + LCM	Tendência para sinergismo	sinergismo	Sinergismo
VPA + LCM	Aditividade	Tendência para sinergismo	Tendência para sinergismo
CBZ + LCM	Sinergismo	Sinergismo	Sinergismo
PHT + LCM	Aditividade	Aditividade	Tendência para sinergismo
LEV + LCM	Sinergismo	Sinergismo	Sinergismo
TPM + LCM	Tendência para sinergismo	Sinergismo	Sinergismo
GBP + LCM	Aditividade	Sinergismo	sinergismo

Tabela 5:

Espécie, Via	Teste	Tempo do teste (hrs)	ED50 (mg/kg)	95% C.I.	P.I. ^a
Murganho, i.p.	Cilindro rotativo	0,25	26,8 ^b	25,5-28,0	-
	Frings AGS	0,5	0,63	0,37-0,99	43 ^c
	MES	0,5	4,46	3,72-5,46	6,0
	Sc Met	0,25	>25		<1
	Sc Bic	1	>50		<0,5
	scPic	1	>30		<0,9
Ratos, p.o.	MMI ^d	-- ^e	>500 ^b		--
	MES	0,5	3,90	2,58-6,20	>128
	scMet	0,5	>250		

^a Índice de protecção = TD50/ED50

^b Dose tóxica média (TD50)

^c P.I. calculado com TD50 obtido em murganhos CF#1 e ED50 em murganhos Frings

^d Incapacidade motora mínima

^e Testado a ¼ até às 24 hrs

Tabela 6

Perfil de actividade anticonvulsiva e toxicidade mínima de anticonvulsivos protótipos em murganhos e ratos

Substância	Murganho, i.p.						Rato, p.o.		
	TD50	MES	scMet	ScBic	scPic	ACS	TD50	TD50 ou ED50 (mg/kg) e P.I. ^a	scMet
Ácido valproico	483 (412-571)	287 (237-359) P.I. 1,7	209 (178-249) P.I. 2,3	437 (369-563) P.I. 1,1	311 (203-438) P.I. 1,6	155 (110-216) P.I. 3,1	859 (719-1148)	395 (332-441) P.I. 2,1	620 (469-985) P.I. 1,4
felbamato	816 (590-10224)	50,1 (35,8-61,7) P.I. 18	148 (121-171) P.I. 5,5	>300	156 (122-202) P.I. 5,2	10,0 (8,19-12,0) P.I. 82	>3000	47,8 (41,0-57,3) P.I. >63	238 (132-549) P.I. >13
Fenitoína	42,8 (36,4-47,5)	6,48 (5,65-7,24) P.I. 6,6	>50	>60	>60	3,88 (2,67-5,50) P.I. 11	>500	23,2 (21,4-25,4) P.I. >22	>250
lamotrigina	48,0 (38,7-57,7)	7,2 (6,1-8,45) P.I. 6,7	>60	>50	>50	2,39 (1,62-3,38) P.I. 30	325 (259-419)	3,21 (2,6-3,69) P.I. 101	>250
carbamazepina	47,8 (39,2-59,2)	9,85 (8,77-10,7) P.I. 4,9	>50	>60	28,9 (23,9-41,6) P.I. 1,7	11,2 (7,73-16,2) P.I. 4,3	381 (319-402)	3,57 (2,41-4,72) P.I. 101	>250
gabapentina	>500	78,2 (46,6-127) P.I. >6,4	47,5 (17,9-86,2) P.I. >11	>500	>500	91,1 (61,8-129) P.I. >5,5	52,4 (35,2-76,2)	9,13 (4,83-14,4) P.I. 5,7	>100
etossuxinimida	323 (279-379)	>350	128 (101-163) P.I. 2,5	365 (284-483) P.I. 0,9	211 (170-266) P.I. 1,53	328 (263-407) P.I. 1,0	>500	>250	204,2 (160-264) P.I. >2,5
Clonazepam	0,27 (0,14-0,43)	23,8 (16,4-31,7) P.I. 0,01	0,017 (0,012-0,025) P.I. 16	0,008 (0,005-0,012) P.I. 34	0,05 (0,03-0,07) P.I. 5,4	0,10 (0,09-0,11) P.I. 2,7	1,99 (1,71-2,32)	2,41 (1,95-2,81) P.I. 0,8	0,77 (0,26-1,52) P.I. 2,6

(i) intervalo de 95% de confiança; ^a Índice de protecção = TD50/ED50

REFERÊNCIAS CITADAS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de referências citadas pelo requerente é apenas para conveniência do leitor. A mesma não faz parte do documento da patente Europeia. Ainda que tenha sido tomado o devido cuidado ao compilar as referências, podem não estar excluídos erros ou omissões e o IEP declina quaisquer responsabilidades a esse respeito.

Documentos de patentes citadas na Descrição

- US 60813987 B
- EP 06021470 A
- EP 06021469 A
- EP 06024241 A
- US 5378729 A
- US 5773475 A
- EP 1541138 A

Literatura que não é de patentes citada na Descrição

- LOSCHER, W. ; NOLTING, B. The role of technical, biological and pharmacological factors in the laboratory evaluation of anticonvulsant drugs. IV. Protective indices. *Epilepsy Res.* 1991, vol. 9, 1-10
- LUSZCZKI JJ ; BOROWICZ KK ; SWIADER M ; CZUCZWAR SJ. Interactions between oxcarbazepine and conventional antiepileptic drugs in the maximal electroshock test in mice: an isobolographic analysis. *Epilepsia*, 2003, vol. 44, 489-99