

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 982 316**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/41 (2006.01)
A61K 31/16 (2006.01)
A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/10 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.11.2018 PCT/KR2018/013761**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **23.05.2019 WO19098628**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.11.2018 E 18878222 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2024 EP 3711758**

(54) Título: **Uso de un compuesto de carbamato para prevenir, aliviar o tratar las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia**

(30) Prioridad:

14.11.2017 KR 20170151248

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

15.10.2024

(73) Titular/es:

**SK BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD. (100.0%)
221, Pangyoeyok-ro, Bundang-gu
Seongnam-si, Gyeonggi-do 13494, KR**

(72) Inventor/es:

SHIN, HYE WON

(74) Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 982 316 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

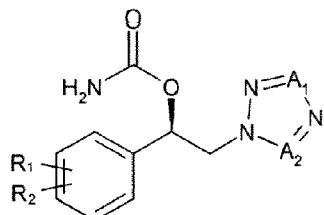
Uso de un compuesto de carbamato para prevenir, aliviar o tratar las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia

5

[Campo técnico]

La presente invención se refiere a un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar para prevenir, aliviar o tratar las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia:

[Fórmula 1]



15 en donde,
R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se define en el presente documento.

[Antecedentes de la técnica]

20 Todos los síntomas causados por una excitación anómala transitoria e irregular de las células nerviosas en su conjunto se denominan convulsiones. La epilepsia se refiere a un grupo de enfermedades en las que se producen convulsiones crónicas incluso cuando no existen anomalías en el cuerpo que puedan causar convulsiones, tal como un factor causal especial, por ejemplo, desequilibrio electrolítico, anomalía ácido-base, uremia, abstinencia de alcohol, privación del sueño grave, etc. Se sabe que el tratamiento continuo con medicación es necesario en casos de dos o más convulsiones.

25 Un ataque epiléptico se clasifica según los síntomas clínicos y los hallazgos de la electroencefalografía (EEG). De acuerdo con esta clasificación, los ataques epilépticos se dividen en gran medida en convulsiones parciales y convulsiones generalizadas. Las convulsiones parciales se refieren a convulsiones hiperexcitatorias de células nerviosas que comienzan en una parte de la corteza cerebral y las convulsiones generalizadas se refieren a ataques que comienzan en una amplia gama de ambos hemisferios cerebrales. Los tipos de convulsiones generalizadas incluyen convulsiones tonicoclónicas generalizadas, crisis de ausencia (convulsiones pequeñas), convulsiones mioclónicas y convulsiones atónicas. Los tipos de convulsiones parciales incluyen convulsiones parciales simples, convulsiones parciales complejas y convulsiones generalizadas secundarias resultantes de convulsiones parciales (Fuente: Sociedad Coreana de Epilepsia).

30 Aparte de estas, las crisis de ausencia (convulsiones pequeñas) se caracterizan por los síntomas de detener repentinamente una acción y mirar fijamente o dejar caer la cabeza aproximadamente entre aproximadamente 5 y 10 segundos. Ocasionalmente, se puede observar un ligero temblor en los ojos o alrededor de la boca. Estos síntomas suelen aparecer al respirar con dificultad (Fuente: Sociedad Coreana de Epilepsia). Los dos rasgos más característicos de las crisis de ausencia son el síntoma clínico de deterioro de la conciencia y la electroencefalografía (EEG) que muestra descargas de picos y ondas (SWD). Los tipos de epilepsia con síntomas de crisis de ausencia incluyen la epilepsia de ausencia infantil, epilepsia con ausencia mioclónica, epilepsia de ausencia juvenil y epilepsia mioclónica juvenil.

35 45 Las crisis de ausencia se pueden dividir en una ausencia típica y una ausencia atípica. En caso de ausencia típica, las convulsiones suelen terminar en 2 a 10 segundos y rara vez duran más de 30 segundos. Por lo tanto, los propios pacientes, mucho menos otras personas, a veces no saben si han tenido convulsiones. Después de una convulsión, los pacientes regresan a la acción o situación que estaban haciendo justo antes de la convulsión sin darse cuenta de que tuvieron una convulsión. La ausencia atípica incluye síntomas de pérdida del conocimiento, mirada con los ojos muy abiertos, parpadeo, lamerse los labios, comportamiento de masticado o tocarse los dedos. La frecuencia de estos síntomas puede disminuir antes y después de la pubertad, pero la mayoría tienden a convertirse en una convulsión de tipo gran mal.

50 55 Existen tipos limitados de tratamientos para las crisis de ausencia. Principalmente, se usa ácido valproico o etosuximida y también se puede usar lamotrigina, pero se sabe que es menos eficaz (Glauser *et al.* (2010) "Ethosuximide, Valproic Acid, and Lamotrigine in Childhood Absence Epilepsy", New England Journal of Medicine, 362 (9): 790-9). Sin embargo, otros fármacos antiepilepticos como la carbamazepina, vigabatrina, tiagabina,

oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, gabapentina y pregabalina pueden exacerbar las crisis de ausencia y, por tanto, están contraindicados en pacientes con crisis de ausencia ("NICE Guidelines", recuperadas el 3 de noviembre de 2014; Grieta *et al.*, (8 de agosto de 1999) "Tiagabine-induced absence status in idiopathic generalized epilepsy", European Journal of Epilepsy 8 (5): 314-317).

- 5 El documento WO2006/112685A1 divulga compuestos de Fórmula IX. Los compuestos de este documento se prueban en un modelo de rata con convulsiones clónicas inducidas por pentilentetrazol (PTZ). El documento divulga además que se sabe que los compuestos que antagonizan los efectos de las convulsiones clónicas inducidas por PTZ subcutáneo elevan el umbral de convulsiones, en consecuencia, generalmente son útiles para prevenir las crisis de ausencia.
- 10

Los fármacos a base de carboxamida dibenzazepina se usan para tratar las convulsiones parciales, pero se sabe que los fármacos de esta clase exacerban las convulsiones generales, especialmente las crisis de ausencia.

15 **[Divulgación de la invención]**

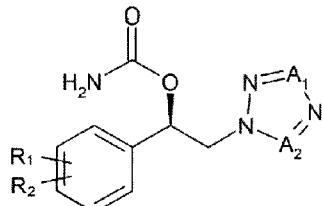
La invención está definida por las reivindicaciones adjuntas. Cualquier materia objeto que quede fuera del alcance de las reivindicaciones se proporciona con fines informativos, en exclusiva. Las referencias a métodos de tratamiento en la presente descripción se deben interpretar como referencias a los compuestos, a las composiciones farmacéuticas y a los medicamentos de la presente invención para usar en un método para el tratamiento del cuerpo humano (o animal) mediante terapia (o para diagnóstico).

[Problema a resolver]

- 25 La presente invención pretende proporcionar un método para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia.

También se pretende que la presente invención proporcione el uso de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia:

[Fórmula 1]

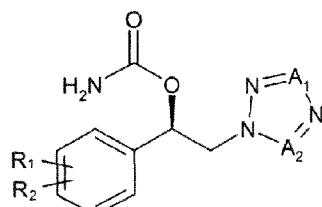


- 35 en donde,
R₁, R₂, A₁ y A₂ son como se define en el presente documento.

[Solución técnica al problema]

- 40 La presente invención proporciona un medicamento para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo:

45 [Fórmula 1]



en donde,

- 50 R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y

uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

5 Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia, que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo, y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Además, la presente invención proporciona un método para prevenir, aliviar o tratar las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia en un sujeto, que comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo.

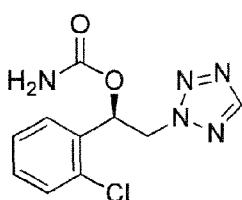
15 Además, la presente invención proporciona el uso de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia.

20 En una realización de la presente invención, en la Fórmula 1 anterior, R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

25 En una realización de la presente invención, el halo alquilo C₁-C₈ es perfluoroalquilo.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, el compuesto de carbamato de la Fórmula 1 anterior es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



30 Una persona con conocimientos habituales en la técnica de la síntesis de compuestos podría haber preparado fácilmente los compuestos de carbamato de las Fórmulas 1 y 2 anteriores usando compuestos conocidos o compuestos que puedan prepararse fácilmente a partir de los mismos. En particular, los métodos para preparar los compuestos de la Fórmula 1 anterior se describen en detalle en las publicaciones PCT n.º WO 2006/112685 A1, WO 2010/150946 A1 y WO2011/046380 A2.

35 Los compuestos de la Fórmula 1 anterior se pueden sintetizar químicamente mediante cualquiera de los métodos descritos en los documentos anteriores, pero los métodos son meramente ilustrativos, y el orden de la operación unitaria y similares pueden cambiarse selectivamente si es necesario.

40 Los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior se pueden usar para la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia.

45 De acuerdo con una realización de la presente invención, las crisis de ausencia se pueden dividir en gran medida en ausencia típica y ausencia atípica. En caso de ausencia típica, las convulsiones suelen terminar en 2 a 10 segundos y rara vez duran más de 30 segundos. Por lo tanto, los propios pacientes, mucho menos otras personas, a veces no saben si han tenido convulsiones. Después de una convulsión, los pacientes regresan a la acción o situación que estaban haciendo justo antes de la convulsión sin darse cuenta de que tuvieron una convulsión. La ausencia atípica incluye síntomas de pérdida del conocimiento, mirada con los ojos muy abiertos, parpadeo, lamerse los labios, comportamiento de masticado o tocarse los dedos. La frecuencia de estos síntomas puede disminuir antes y después de la pubertad, pero la mayoría tienden a convertirse en una convulsión de tipo gran mal.

50 De acuerdo con una realización de la presente invención, la epilepsia que muestra crisis de ausencia puede ser una o más seleccionada de epilepsia de ausencia infantil, epilepsia con ausencia mioclónica, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Jeavons (mioclonia palpebral con ausencia), epilepsia genética generalizada con ausencia fantasma y síndrome de Lennox-Gastaut.

55 De acuerdo con una realización de la presente invención, las crisis de ausencia pueden ser una ausencia típica o una ausencia atípica. Las crisis de ausencia también pueden incluir todas las crisis que tienen descargas de picos y ondas (SWD) como una característica de la EEG.

Los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior se pueden aplicar a las crisis de ausencia o a la epilepsia que muestra crisis de ausencia a través de su capacidad para inhibir las descargas de picos y ondas (SWD).

- 5 La eficacia de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior para las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia se puede confirmar usando un modelo conocido. Por ejemplo, el modelo GAERS (Rata con Epilepsia por Ausencia Genética de Estrasburgo) es un tipo de rata que presenta descargas espontáneas de picos y ondas (SWD) y muestra el comportamiento de crisis de ausencia debido a sus características genéticas y, por tanto, es un modelo animal de experimentación que se está usando como un medio para verificar la eficacia de un agente para el tratamiento de las crisis de ausencia (Depaulis *et al.*, The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. J Neurosci Methods, 15 de febrero de 2016;260:159-74).

En esta rata modelo de enfermedad, característicamente se observan SWD a través del registro de EEG de la corteza cerebral y dura aproximadamente de 17 a 25 segundos a la vez y ocurre aproximadamente de 45 a 60 veces por hora. 15 Estas SWD también están asociadas a la suspensión de actividad, una característica conductual de las crisis de ausencia. Se sabe que las SWD en las ratas modelo GAERS también son inhibidas por el valproato, la etosuximida y similares, similar en pacientes humanos, y se sabe que una gran cantidad de fármacos no tienen efecto inhibitorio o que algunos fármacos más bien empeoran las SWD (Dedeurwaerdere *et al.*, Fluctuating and constant valproate administration gives equivalent seizure control in rats with genetic and acquired epilepsy. Seizure. enero de 20 2011;20(1):72-9; Nehlig *et al.*, Cerebral energy metabolism in rats with genetic absence epilepsy is not correlated with the pharmacological increase or suppression of spike-wave discharges. Brain Res. 30 de julio de 1993;618(1):1-8; Wallengren *et al.*, Aggravation of absence seizures by carbamazepine in a genetic rat model does not induce neuronal c-Fos activation. Clin Neuropharmacol. marzo-abril de 2005;28(2):60-5; Gurbanova *et al.*, Effect of systemic and intracortical administration of phenytoin in two genetic models of absence epilepsy. Br J Pharmacol. agosto de 25 2006;148(8):1076-82; Vartanian *et al.*, Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. Epilepsy Res. marzo de 2006; 68(3):189-205).

Por lo tanto, este modelo de enfermedad se considera un modelo útil para predecir el efecto sobre las crisis de ausencia (Klitgaard *et al.*, Use of epileptic animals for adverse effect testing. Epilepsy Res. junio de 2002;50(1-2):55-65; van Luijtelaar EL, Dringenburg WH, van Rijn CM, Coenen AM. Rat models of genetic absence epilepsy: what do EEG spike-wave discharges tell us about drug effects? Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2002;24 Suppl D:65-70).

35 La dosificación de los compuestos de carbamato de Fórmula 1 para la prevención, alivio o tratamiento de las enfermedades anteriores normalmente puede variar dependiendo de la gravedad de la enfermedad, el peso corporal y el estado metabólico del sujeto. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" para un paciente individual se refiere a una cantidad del compuesto activo suficiente para lograr el efecto farmacológico anterior, es decir, el efecto terapéutico como se ha descrito anteriormente. La cantidad terapéuticamente eficaz de los compuestos de Fórmula 1 es de 50 a 500 mg, de 50 a 400 mg, de 50 a 300 mg, de 100 a 400 mg, de 100 a 300 mg, de 50 a 200 mg o de 100 a 200 mg, basándose en la forma libre y administración una vez al día a seres humanos.

40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar mediante cualquier método convencional usado para la administración de un agente terapéutico, tal como la administración oral, parenteral, intravenosa, intramuscular, subcutánea o rectal.

45 El medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto seleccionado del grupo que consiste en los compuestos de carbamato de la presente invención, sus sales, solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables y combinaciones de los mismos.

50 Los ejemplos de las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de carbamato de la Fórmula 1 anterior incluyen, de forma independiente, acetato, bencenosulfonato, benzoato, bitartrato, acetato de calcio, camsilato, carbonato, citrato, edetato, edisilato, estolato, esilato, fumarato, gluceptato, gluconato, glutamato, arsanilato de glicololípido, hexilresorcinato, hidravamina, bromhidrato, clorhidrato, bicarbonato, hidroxinaftoato, yoduro, isetonato, lactato, lactobionato, malato, maleato, mandelato, mesilato, nitrato de metilo, sulfato de metilo, mucato, napsilato, nitrato, pamoato (embonato), pantotenato, fosfato/difosfato, poligalacturonato, salicilato, esteearato, subacetato, succinato o hemisuccinato, sulfato o hemisulfato, tarato, tartrato, oxalato o hemitartrato, teoclato, trietioduro, benzatina, cloroprocaína, colina, dietanolamina, etilendiamina, meglumina, procaína, aluminio, amonio, tetrametilamonio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio y zinc.

60 El medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede administrar por vía oral o parenteral. La administración parenteral puede incluir inyección intravenosa, inyección subcutánea, inyección intramuscular, inyección intraperitoneal, administración endotelial, administración tópica, administración intranasal, administración intravaginal, administración intrapulmonar, administración rectal y similares. En el caso de la administración oral, la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede formular como un comprimido simple (comprimido sin recubrir) o de modo que el agente activo esté recubierto o protegido contra la degradación en el estómago. Además, la composición puede administrarse

mediante cualquier dispositivo capaz de transferir la sustancia activa a la célula diana. La vía de administración puede variar dependiendo del estado general y edad del sujeto que se va a tratar, la naturaleza de la afección de tratamiento y el principio activo seleccionado.

5 Una dosificación adecuada del medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención puede variar dependiendo de factores tales como el método de formulación, el método de administración, la edad, el peso corporal y el sexo de los pacientes, la afección patológica, la dieta, el momento de administración, la vía de administración, la tasa de excreción y la sensibilidad de reacción, y los médicos con experiencia habitual pueden determinar y recetar fácilmente dosis que sean eficaces para el tratamiento o la profilaxis deseados. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización se puede administrar en una o más dosis, por ejemplo, de una a cuatro veces al día. La composición farmacéutica de acuerdo con una realización puede contener los compuestos de Fórmula 1 en una cantidad de 50 a 500 mg, 50 a 400 mg, 50 a 300 mg, 100 a 400 mg, 100 a 300 mg, 50 a 200 mg o 100 a 200 mg, basándose en la forma libre.

10 15 El medicamento o la composición farmacéutica de acuerdo con una realización de la presente invención se puede formular usando un vehículo y/o excipiente farmacéuticamente aceptable según un método que pueda llevar a cabo fácilmente una persona de experiencia habitual en la técnica, de modo que se prepare en forma farmacéutica o se incluya en un recipiente multidosis. La formulación anterior puede ser una solución en aceite o un medio acuoso, una suspensión o una emulsión (solución emulsionada), un extracto, un polvo, gránulos, un comprimido o una cápsula y puede incluir además un agente de dispersión o estabilización. Además, la composición farmacéutica se puede administrar en forma de supositorios, nebulizaciones, pomadas, cremas, geles, inhalantes o parches cutáneos. La composición farmacéutica también se puede preparar para administración a mamíferos, más preferentemente para administración a seres humanos.

20 25 30 Los vehículos farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos y pueden ser uno o más seleccionados de cargas, antioxidantes, tampones, bacteriostáticos, dispersantes, adsorbentes, tensioactivos, aglutinantes, conservantes, disgregantes, edulcorantes, saborizantes, agentes de deslizamiento, agentes de control de la liberación, agentes humectantes, estabilizantes, agentes de suspensión y lubricantes. Además, los vehículos farmacéuticamente aceptables se pueden seleccionar de solución salina, agua estéril, solución de Ringer, solución salina tamponada, solución de dextrosa, solución de maltodextrina, glicerol, etanol y mezclas de los mismos.

35 En una realización, las cargas adecuadas incluyen, pero sin limitación, azúcar (p. ej., dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa), almidón (p. ej., almidón de maíz), alditol (p. ej., manitol, sorbitol, maltitol, eritritol y xilitol), hidrolizado de almidón (p. ej., dextrina y maltodextrina), celulosa o derivados de celulosa (p. ej., celulosa microcristalina) o mezclas de los mismos.

40 En una realización, los aglutinantes adecuados incluyen, pero sin limitación, povidona, copovidona, metilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, gelatina, goma, sacarosa, almidón o mezclas de los mismos.

45 En una realización, los conservantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácido benzoico, benzoato de sodio, alcohol bencílico, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, clorbutol, galato, hidroxibenzoato, EDTA o mezclas de los mismos.

50 En una realización, los edulcorantes adecuados incluyen, pero sin limitación, glicolato sódico de almidón, polivinilpirrolidona reticulada, carboximetilcelulosa reticulada, almidón, celulosa microcristalina o mezclas de los mismos.

55 En una realización, los deslizantes adecuados incluyen, pero sin limitación, sílice, dióxido de silicio coloidal, talco y similares.

En una realización, los lubricantes adecuados incluyen, pero sin limitación, ácidos grasos de cadena larga y sales de los mismos, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, cera de glicerídos o mezclas de los mismos.

60 Como se usa en el presente documento, los términos "prevenir", "previniendo" y "prevención" se refieren a reducir o eliminar la probabilidad de una enfermedad.

Como se usa en el presente documento, el término "aliviar", "aliviando" y "alivio" se refieren a eliminar total o parcialmente una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

65 Como se usa en el presente documento, los términos "tratar", "tratando" y "tratamiento" se refieren a eliminar total o parcialmente una enfermedad y/o los síntomas que la acompañan.

- Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a un animal que es objeto de terapia, observación o experimentación, preferentemente un mamífero (tal como primates (p. ej., un ser humano), ganado bovino, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, etc.), más preferentemente un ser humano.
- 5 Como se usa en el presente documento, la expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad de compuesto activo o formulación farmacéutica que provoca una respuesta biológica o médica en el sistema, animal o ser humano, que incluye el alivio de los síntomas de la enfermedad o trastorno que se está tratando, en donde dicha cantidad es solicitada por un investigador, veterinario, doctor (médico) u otro facultativo.
- 10 Como se usa en el presente documento, el término "composición" abarca un producto que contiene una cantidad específica de un ingrediente particular y cualquier producto que resulte directa o indirectamente de una combinación de cantidades específicas de ingredientes particulares.
- 15 **[Efecto de la invención]**
- El medicamento y la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención pueden tratar y prevenir eficazmente las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia.
- 20 **[Breve descripción de los dibujos]**
- La figura 1 muestra los resultados de las mediciones de electroencefalografía (EEG) observadas en condiciones iniciales del modelo GAERS usado en los Ejemplos. Se puede observar que se producen SWD espontáneas.
- 25 La figura 2 muestra el resultado del análisis del efecto del valproato usado como un control positivo sobre el número de apariciones de SWD generadas en el modelo GAERS mediante análisis de electroencefalografía (EEG). Se analizó la eficacia a dos dosis de 150 mg/kg y 200 mg/kg. Se muestra el número de apariciones de SWD en el período inicial de 20 minutos inmediatamente antes de la administración del fármaco y el número de apariciones de SWD en un total de 80 minutos desde 10 minutos hasta 90 minutos tras la administración del fármaco.
- 30 La figura 3 muestra los resultados del análisis del efecto del compuesto de prueba sobre el número de apariciones de SWD generadas en el modelo GAERS mediante análisis EEG. Se analizó la eficacia a cuatro dosis de 5, 10, 20 y 30 mg/kg. Se muestra el número de apariciones de SWD en el período inicial de 20 minutos inmediatamente antes de la administración del compuesto de prueba y el número de apariciones de SWD en un total de 80 minutos desde 10 minutos hasta 90 minutos tras la administración del compuesto de prueba.
- 35 La figura 4 muestra el número de apariciones de SWD durante un total de 60 minutos de 10 a 70 minutos tras la administración del fármaco o del compuesto de prueba. La diferencia de efecto entre el grupo de administración del vehículo, el grupo de administración del compuesto de prueba y el grupo de administración de valproato se puede confirmar.
- 40 La figura 5 muestra los resultados del análisis del efecto del valproato usado como un control positivo sobre la duración acumulada de las SWD generadas en el modelo GAERS a lo largo del tiempo mediante análisis EEG. Se analizó la eficacia a dos dosis de 150 mg/kg y 200 mg/kg. Se muestran la duración acumulada de las SWD en el período inicial de 20 minutos inmediatamente antes de la administración del fármaco y la duración acumulada de las SWD en intervalos unitarios de 20 minutos desde 10 minutos hasta 90 minutos tras la administración del fármaco.
- 45 La figura 6 muestra los resultados del análisis del efecto del compuesto de prueba sobre la duración acumulada de las SWD generadas en el modelo GAERS a lo largo del tiempo mediante análisis EEG. Se analizó la eficacia a cuatro dosis de 5, 10, 20 y 30 mg/kg. Se muestran la duración acumulada de las SWD en el período inicial de 20 minutos inmediatamente antes de la administración del compuesto de prueba y la duración acumulada de las SWD en intervalos unitarios de 20 minutos desde 10 minutos hasta 90 minutos tras la administración del compuesto de prueba.
- 50 La figura 7 muestra la duración acumulada de las SWD en intervalos unitarios de 20 minutos de un total de 60 minutos de 10 a 70 minutos tras la administración del fármaco o del compuesto de prueba. La diferencia de efecto entre el grupo de administración del vehículo, el grupo de administración del compuesto de prueba y el grupo de administración de valproato se puede confirmar.
- 55
- 60 **[Realizaciones específicas para llevar a cabo la invención]**
- A continuación en el presente documento, la presente invención se explicará con más detalle mediante ejemplos prácticos. Sin embargo, los siguientes ejemplos prácticos solo están destinados a ilustrar una o más realizaciones y no a limitar el alcance de la invención.

Ejemplo de preparación: Síntesis del éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico

Se preparó éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico (compuesto de prueba) de acuerdo con el método descrito en el ejemplo de preparación 50 de la publicación PCT n.º WO 2010/150946.

5 **Ejemplo: Prueba de eficacia de la prevención y el tratamiento de las crisis de ausencia usando modelos GAERS (Rata con Epilepsia por Ausencia Genética de Estrasburgo)**

10 El modelo GAERS (Rata con Epilepsia por Ausencia Genética de Estrasburgo) es un tipo de rata que presenta SWD espontáneas debido a efectos genéticos. El modelo GAERS posee un comportamiento típico, características electrofisiológicas y farmacológicas de crisis de ausencia y, por tanto, se ha usado como un modelo de enfermedad para las crisis de ausencia durante aproximadamente 20 años (Depaulis *et al.*, The genetic absence epilepsy rat from Strasbourg as a model to decipher the neuronal and network mechanisms of generalized idiopathic epilepsies. J Neurosci Methods. 15 de febrero de 2016;260:159-74).

15 Animales de experimentación

20 Se compraron doce ratas modelo GAERS de 5 semanas de edad en el Instituto de Neurociencias de Grenoble, Francia. Después de la compra, las ratas fueron criadas a una temperatura de 21 ± 2 °C en condiciones de libre acceso a alimento y agua y luz controlada (iluminación de 8 am a 8 pm), y la condición se mantuvo durante 2 meses antes de la cirugía.

25 Implantación de electrodos para medición de EEG

30 Se implantaron electrodos EEG en doce ratas GAERS de 3 meses de edad. La implantación estereotáctica se realizó bajo anestesia con isoflurano (2 % de concentración en oxígeno). Las ratas se fijaron al marco estereotáxico y se realizó la cirugía mientras se observaba la temperatura corporal. Se usó un gel oftálmico para evitar el secado de la córnea. Después de cortar el pelo en el lugar de la incisión, se desinfectó con povidona y, después de la incisión, se perforaron cuatro orificios usando un taladro en las posiciones cortical frontal y cortical parietal de ambos hemisferios del cráneo abierto. Se colocaron electrodos monopolares en estos orificios y a continuación se conectaron a un conector hembra fijado al cráneo para el registro de EEG. A continuación se suturó el lugar de la incisión. Tras la cirugía, se inyectó buprenorfina por vía subcutánea a una dosis de 0,1 mg/kg, y se retiró el anestésico y se observó hasta la recuperación de la conciencia. Después de esto, las ratas se mantuvieron en una jaula para su recuperación durante una semana.

35 Cribado en animales para pruebas de eficacia de fármacos

40 Una semana después de la implantación de los electrodos, se realizaron mediciones preliminares de EEG de 1 hora en los 12 animales y se seleccionaron 10 animales que mostraban suficiente relación señal-ruido adecuada para detectar la generación de SWD.

45 Administración de fármacos

50 El compuesto de prueba y el fármaco de control positivo se prepararon inmediatamente antes de la administración. Se usó éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico preparado en el ejemplo de preparación anterior como el compuesto de prueba que se disolvió en PEG300 (81164-14, Sigma-Aldrich) al 30 % (volumen/volumen), y el valproato de control positivo (P4543, Sigma-Aldrich) se disolvió en solución salina estéril al 0,9 % (Cooper, Francia). Ambos fármacos se administraron por vía intraperitoneal a una dosis de 5 ml/kg. Se usó PEG300 al 30 % para la administración del vehículo como el control negativo.

55 La prueba se realizó mediante un método cruzado, con un intervalo mínimo de 71 horas entre cada administración para el reposo farmacológico. En la prueba de la primera etapa, se administraron las siguientes condiciones.

- Vehículo (PEG300 al 30 %)
- Valproato 200 mg/kg
- Compuesto de prueba 5 mg/kg
- Compuesto de prueba 10 mg/kg
- Compuesto de prueba 20 mg/kg

60 En la prueba de la segunda etapa, se administraron las siguientes condiciones.

- Valproato 150 mg/kg

- Compuesto de prueba 30 mg/kg

Registro de EEG

5 Para el registro de EEG, se colocaron 10 ratas GAERS en una cámara de registro y a continuación se conectaron a un cable para el registro de EEG. Después de una hora de proceso de habituación, se realizaron registros de EEG de animales en movimiento libre. Como fase inicial, realizaron 20 minutos de registro antes de la administración del fármaco y se realizaron 90 minutos de registro tras la administración del fármaco, usando SystemPlus Evolution 10 (Micromed). Durante el registro, los animales se mantuvieron en un estado de vigilia tranquila.

Análisis de datos de EEG

15 Las SWD generadas se analizaron usando los datos de EEG registrados y todo el análisis de datos se realizó mediante un método ciego. Las SWD se analizaron durante la fase inicial de 20 minutos y durante un período total de 80 minutos de 10 a 90 minutos tras la administración del fármaco. Los 80 minutos se analizaron dividiéndolos en intervalos de 20 minutos y se analizó el número de apariciones de SWD y se analizó la duración acumulada de SWD (la duración acumulada de SWD).

20 Análisis estadístico

25 Los resultados se expresaron como valor medio ± error estándar y se usó un prisma (graphpad) para el análisis estadístico. Se usó ANOVA bidireccional para el número de apariciones de SWD y la duración acumulada de SWD a lo largo del tiempo. Se usó el método de comparación emparejada de Bonferroni para la comparación con el período inicial, la comparación con el control negativo al que se administró vehículo y la comparación con el control positivo al que se administró valproato. En cuanto al efecto total durante 1 hora tras la administración del fármaco, se usó ANOVA unidireccional para valores de medición repetidos y se usó el método de comparación emparejada de Bonferroni para la comparación con el control negativo al que se administró vehículo y con el control positivo al que se administró valproato. El criterio de significación estadística se definió como p<0,05.

30 Resultados de la prueba

35 En una de las 10 ratas GAERS usadas para el registro de EEG, el número de SWD de inicio generadas fue bajo, haciéndolo inadecuado para el análisis, y sus datos se excluyeron del análisis final.

1) Efecto del compuesto de prueba sobre el número de apariciones de SWD

40 Los resultados del análisis ANOVA bidireccional de los valores de medición para cada intervalo unitario de 20 minutos son los siguientes.

- El grupo de administración del vehículo como el control negativo no mostró una diferencia en comparación con el valor inicial en ningún momento.
- El grupo de administración de valproato como el control positivo mostró un efecto de reducción del número de apariciones de SWD mediante la administración de valproato. El grupo de administración de 150 mg/kg mostró una disminución estadísticamente significativa del número de apariciones de SWD en comparación con el grupo de administración del vehículo en los intervalos de 10 a 30 minutos y de 30 a 50 minutos tras la administración. Además, el grupo de administración de 200 mg/kg mostró una disminución significativa en el número de apariciones de SWD en comparación con el control negativo durante todo el período de tiempo (entre 10 y 90 minutos) tras la administración.
- El grupo de administración del compuesto de prueba a las dosis de 10, 20 y 30 mg/kg mostró una disminución significativa en el número de apariciones de SWD en comparación con el grupo de administración del vehículo. La dosis de 10 mg/kg mostró significancia en el intervalo de 30 a 50 minutos tras la administración, la dosis de 20 mg/kg mostró significancia en el intervalo de 30 a 90 minutos tras la administración y la dosis de 30 mg/kg mostró significancia en todo el período tras la administración. En términos de duración del efecto, el compuesto de prueba mostró una duración más larga que el valproato como el control positivo.

55 En cuanto al efecto total durante 1 hora tras la administración del fármaco, los resultados del análisis ANOVA unidireccional indicaron que el grupo de administración del compuesto de prueba en dosis de 20 y 30 mg/kg redujo significativamente el número de apariciones de SWD en comparación con el grupo de administración del vehículo, y mostró un efecto similar al del grupo de administración de valproato a dosis de 150 y 200 mg/kg.

2) Efecto del compuesto de prueba sobre la duración acumulada de SWD

60 Los resultados del análisis ANOVA bidireccional de los valores acumulados de duración de SWD para cada intervalo

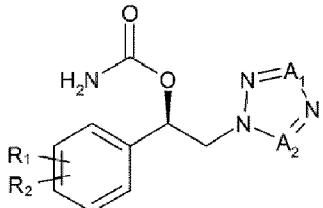
unitario de 20 minutos son los siguientes.

- El grupo de administración del vehículo como el control negativo no mostró una diferencia en comparación con el valor inicial en ningún momento.
- 5
- El grupo de administración de valproato como el control positivo mostró un efecto de reducción de la duración acumulada de SWD por la administración de valproato. El grupo de administración de 150 mg/kg mostró una disminución significativa en intervalos 10-30 minutos, 30-50 min y 50-70 min tras la administración y el grupo de administración de 200 mg/kg mostró una disminución significativa en comparación con el control negativo en todo el período de tiempo (entre 10 y 90 minutos) tras la administración.
- 10
- El grupo de administración del compuesto de prueba a las dosis de 10, 20 y 30 mg/kg mostró una disminución significativa en la duración acumulada de SWD en comparación con el grupo de administración del vehículo. La dosis de 10 mg/kg mostró un efecto de reducción significativa en los intervalos de 30-50 min y 50-70 min tras la administración, la dosis de 20 mg/kg mostró un efecto de reducción significativa en el intervalo de 30-90 minutos tras la administración y la dosis de 30 mg/kg mostró un efecto de reducción significativa en todo el período tras la administración. En términos de duración del efecto, el compuesto de prueba mostró una duración más larga que el valproato como el control positivo.
- 15
- 20 En cuanto al efecto total durante 1 hora tras la administración del fármaco, los resultados del análisis ANOVA unidireccional indicaron que el grupo de administración del compuesto de prueba en dosis de 20 y 30 mg/kg redujo significativamente la duración acumulada de SWD en comparación con el grupo de administración del vehículo y mostró un efecto similar al del grupo de administración de valproato a dosis de 150 y 200 mg/kg.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo para usar en la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia:

[Fórmula 1]

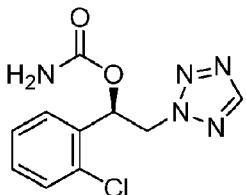


- 10 en donde,

R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

- 15 2. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.
- 20 3. El compuesto para usar de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



- 25 4. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde un sujeto que sufre crisis de ausencia o epilepsia que muestra crisis de ausencia presenta descargas de picos y ondas (SWD) en electroencefalografía (EEG).

- 30 5. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la epilepsia que muestra crisis de ausencia se selecciona del grupo que consiste en epilepsia de ausencia infantil, epilepsia con ausencia mioclónica, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Jeavons (mioclonia palpebral con ausencia), epilepsia genética generalizada con ausencia fantasma y síndrome de Lennox-Gastaut.

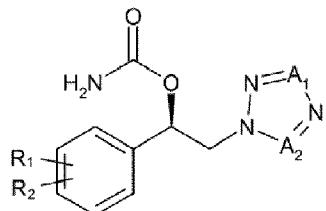
- 35 6. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la crisis de ausencia es una crisis de ausencia típica o una crisis de ausencia atípica.

7. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, que se va a utilizar para administración a mamíferos.

- 40 8. El compuesto para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde la cantidad del compuesto de carbamato de Fórmula 1 es de 50 mg a 500 mg basado en la forma libre para administración una vez al día.

- 45 9. Una composición farmacéutica para usar en la prevención, el alivio o el tratamiento de las crisis de ausencia o la epilepsia que muestra crisis de ausencia, que comprende un compuesto de carbamato de la siguiente Fórmula 1 o una sal, solvato o hidrato farmacéuticamente aceptable del mismo; y además uno o más de un vehículo farmacéuticamente aceptable:

[Fórmula 1]



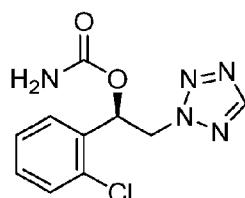
en donde,

- 5 R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno, alquilo C₁-C₈, halo-alquilo C₁-C₈, tioalcoxi C₁-C₈ y alcoxi C₁-C₈; y uno de A₁ y A₂ es CH y el otro es N.

10 10. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 9, en donde R₁ y R₂ se seleccionan cada uno de forma independiente del grupo que consiste en hidrógeno, halógeno y alquilo C₁-C₈.

15 11. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con la reivindicación 9 o 10, en donde el compuesto de carbamato de Fórmula 1 es éster (R)-1-(2-clorofenil)-2-tetrazol-2-il-etílico del ácido carbámico de la siguiente Fórmula 2:

[Fórmula 2]



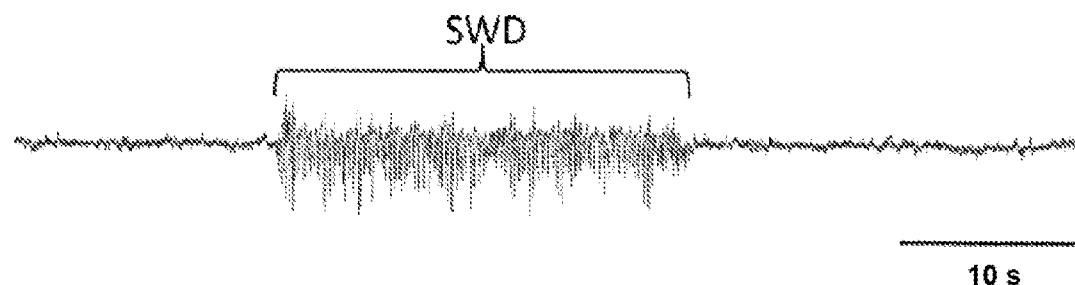
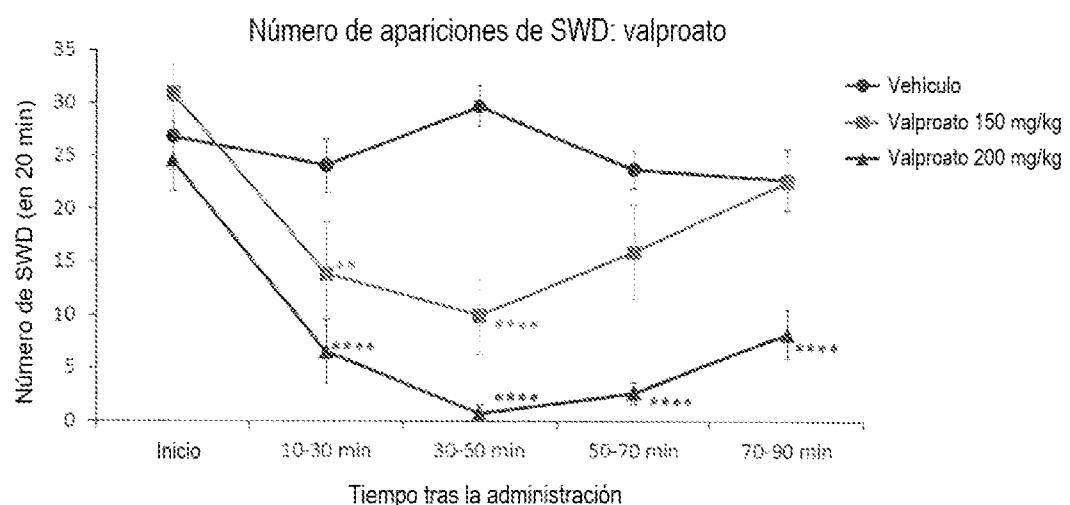
20 12. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 11, en donde un sujeto que sufre crisis de ausencia o epilepsia que muestra crisis de ausencia presenta descargas de picos y ondas (SWD) en electroencefalografía (EEG).

25 13. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la epilepsia que muestra crisis de ausencia se selecciona del grupo que consiste en epilepsia de ausencia infantil, epilepsia con ausencia mioclónica, epilepsia de ausencia juvenil, epilepsia mioclónica juvenil, síndrome de Jeavons (mioclonia palpebral con ausencia), epilepsia genética generalizada con ausencia fantasma y síndrome de Lennox-Gastaut.

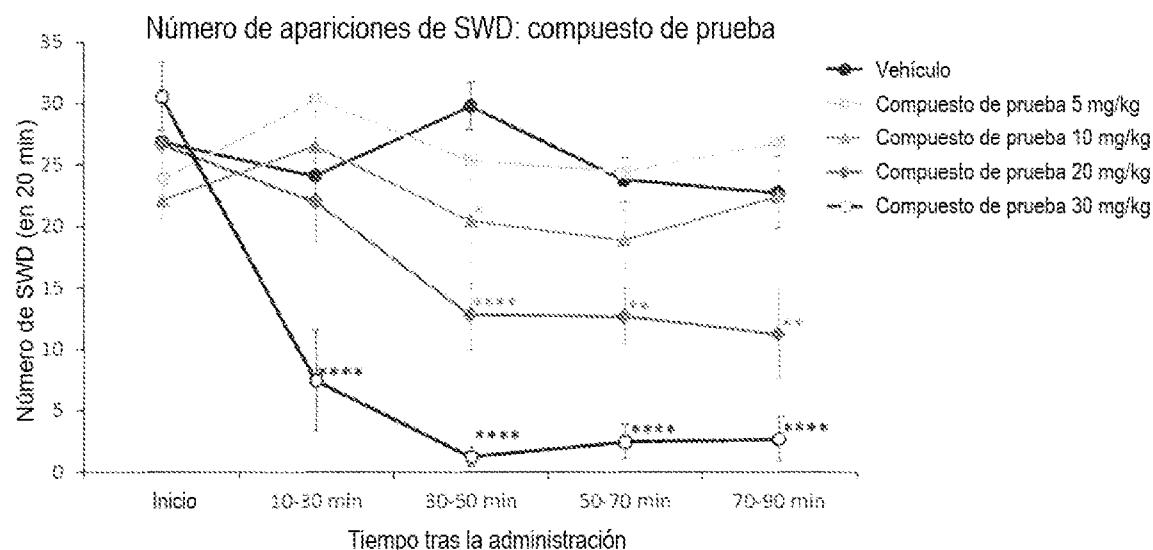
30 14. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en donde la crisis de ausencia es una crisis de ausencia típica o una crisis de ausencia atípica.

35 15. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, que se va a utilizar para administración a mamíferos.

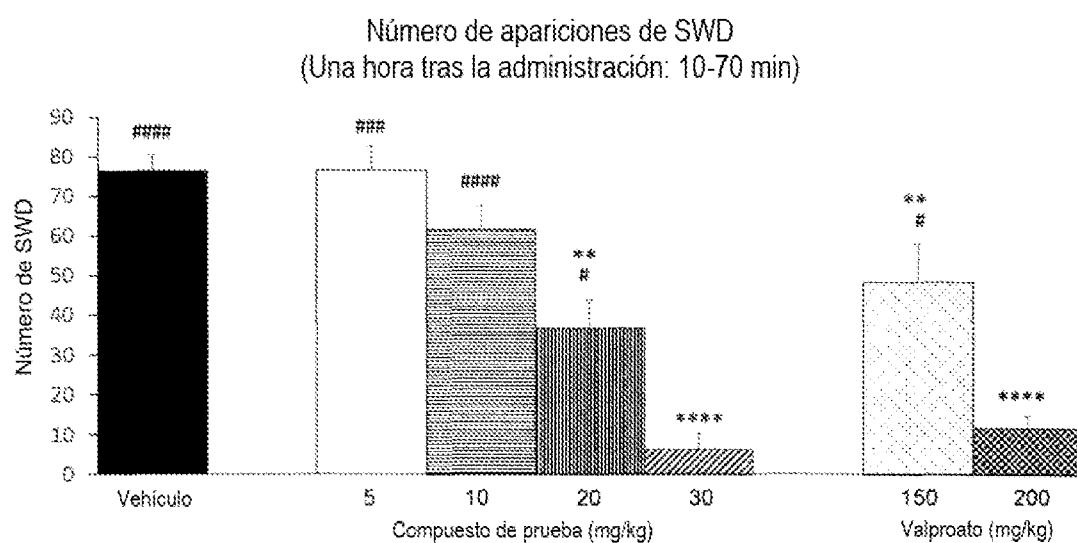
16. La composición farmacéutica para usar de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, en donde la cantidad del compuesto de carbamato de Fórmula 1 es de 50 mg a 500 mg basado en la forma libre para administración una vez al día.

[Figura 1]**[Figura 2]**

: P < 0,01. **: P < 0,0001 estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

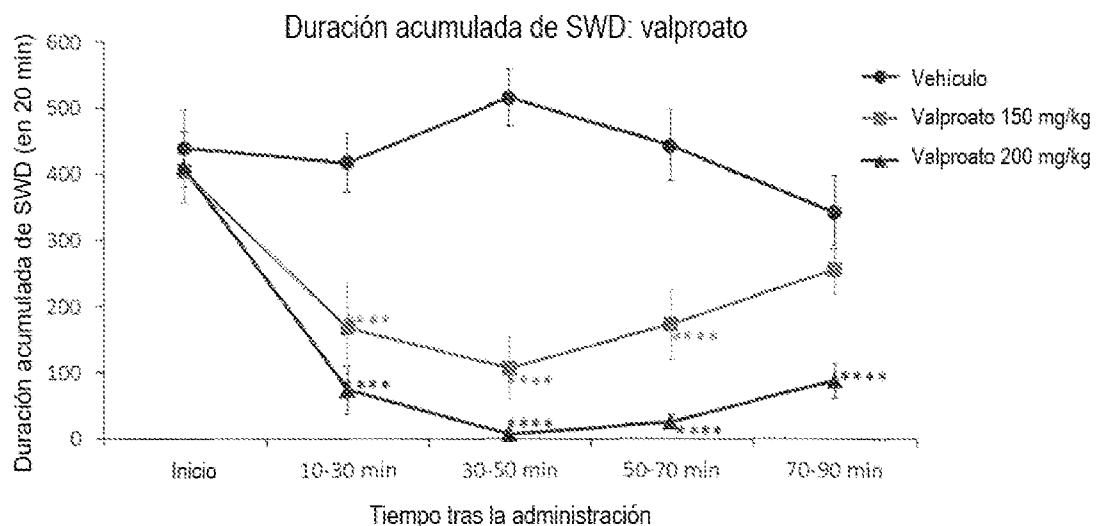
[Figura 3]

*: $P < 0,05$, **: $P < 0,01$, ****: $P < 0,0001$ estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

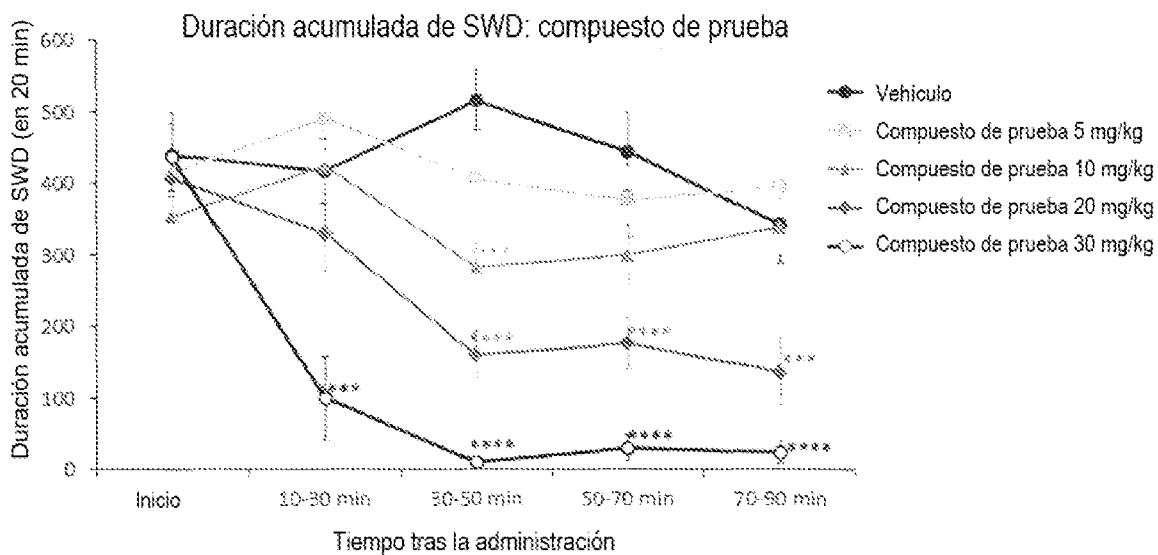
[Figura 4]

: $P < 0,01$, **: $P < 0,0001$ estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

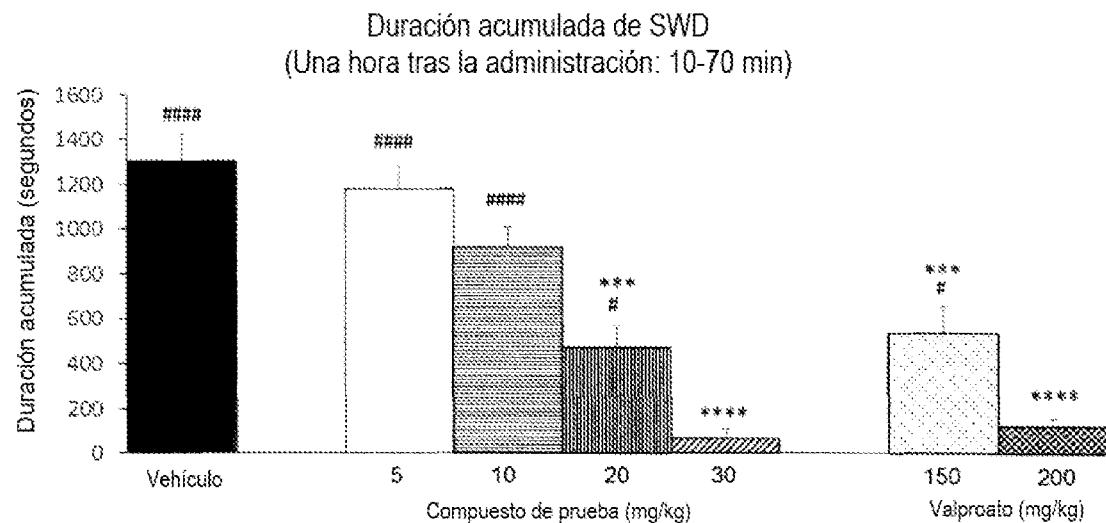
#: $P < 0,05$, ##: $P < 0,01$, ###: $P < 0,001$ estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administraron 200 mg/kg de valproato

[Figura 5]

****: P < 0,0001 estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

[Figura 6]

*: P < 0,05, **: P < 0,001, ***: P < 0,0001 estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

[Figura 7]

: $P < 0,001$, *: $P < 0,0001$ estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administró vehículo

#: $P < 0,05$, ####: $P < 0,0001$ estadísticamente significativo en comparación con el grupo al que se administraron 200 mg/kg de valproato