

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 514**

51 Int. Cl.:

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.05.2005 E 11174403 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015 EP 2380573**

54 Título: **Acetato de eslicarbazepina y métodos de uso**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.04.2015

73 Titular/es:

**BIAL-PORTELA & CA, S.A. (100.0%)
À Avenida da Siderurgia Nacional
4745-457 S. Mamede do Coronado, PT**

72 Inventor/es:

**VIEIRA ARAUJO SOARES DA SILVA, PATRÍCIO
MANUEL y
DE ALMEIDA, JOSÉ LUÍS**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 534 514 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

Acetato de eslicarbazepina y métodos de uso

5 **Antecedentes**

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica y a un método de tratamiento que usa acetato de eslicarbazepina y en particular al uso del acetato de eslicarbazepina en la fabricación de una composición farmacéutica para tratar neuralgia postherpética.

10 La epilepsia, las afecciones del dolor tales como la neuralgia del trigémino, y los trastornos cerebrales afectivos tales como el trastorno bipolar se tratan habitualmente con carbamazepina. Sin embargo, el tratamiento con carbamazepina puede conducir a graves efectos secundarios debidos a la producción de metabolitos tóxicos. Se ha desarrollado la oxcarbazepina para reducir la gravedad de estos efectos secundarios, pero la oxcarbazepina tiene una potencia enormemente reducida. Véase, por ejemplo, Almeida, L. & Soares-da-Silva, P., "Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic Profile of BIA 2-093, a Novel Putative Antiepileptic, in a Rising Multiple-Dose Study in Young Healthy Humans", J. Clin. Pharmacol., 44, 906-918 (2004) (denominado en lo sucesivo el presente documento "*Almeida I*").

20 De ese modo, existe la necesidad de una composición farmacéutica y un método para tratar diversas afecciones o enfermedades tales como, por ejemplo, epilepsia, neuralgia del trigémino, y trastornos cerebrales afectivos, que tengan una alta potencia y una escasa aparición de efectos secundarios.

Sumario

25 El acetato de eslicarbazepina, (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida ("BIA 2-093"), es un nuevo fármaco que se está desarrollando en la actualidad que es útil para el tratamiento de diversas afecciones, tales como, por ejemplo, epilepsia y trastornos cerebrales afectivos, así como afecciones del dolor y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y postisquémicas. Aunque químicamente relacionado con la carbamazepina y la oxcarbazepina, se cree que el acetato de eslicarbazepina evita la producción de ciertos metabolitos tóxicos (tales como, por ejemplo, epóxidos) y evita la producción innecesaria de enantiómeros o diastereoisómeros de metabolitos y conjugados, sin perder actividad farmacológica. Véase Benes *et al.*, "Anticonvulsant and Sodium Channel-Blocking Properties of Novel 10,11-Dihydro-5H-dibenz[b,f]azepine-5-carboxamide Derivatives", J. Med. Chem., 42, 2582-2587 (1999).

30 Al igual que la carbamazepina y la oxcarbazepina, se cree que el acetato de eslicarbazepina es un bloqueante de los canales de sodio abiertos por tensión (VGSC) que interactúa competitivamente con el sitio 2 del estado inactivado del canal de sodio. La afinidad por este estado del canal es similar a la de la carbamazepina, mientras que la afinidad por el estado de reposo del canal es aproximadamente 3 veces inferior que la de la carbamazepina. Este perfil puede suponer un aumento de la selectividad inhibitoria del acetato de eslicarbazepina por las neuronas de activación rápida sobre las que presentan una actividad normal. Véase Bonifacio *et al.*, "Interaction of the Novel Anticonvulsant, BIA 2-093, with Voltage-Gated Sodium Channels: Comparison with Carbamazepine", Epilepsia, 42, 600-608 (2001).

45 La evaluación del perfil metabólico del acetato de eslicarbazepina, siguiendo análisis quiral, en microsomas hepáticos de ratas, perros, monos y seres humanos descubrió que se obtiene el enantiómero S(+) de licarbazepina, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (también conocida como "eslicarbazepina"), y no la forma R(-) de licarbazepina, (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida (también conocida como "R-licarbazepina").

50 Los estudios en seres humanos han mostrado que, después de la administración oral, el acetato de eslicarbazepina parece metabolizarse rápida y considerablemente en el metabolito activo eslicarbazepina y, en menor grado, en R-licarbazepina. Véase Silveira *et al.*, "BIA 2-093 Pharmacokinetics in Healthy Elderly Subjects", Epilepsia, 45 (supl. 3), 157 (2004). Por ejemplo, se ha descubierto que las concentraciones en plasma del fármaco precursor (acetato de eslicarbazepina) están sistemáticamente por debajo del límite de cuantificación (LOQ) del ensayo (10 ng/ml). Véase *Almeida I*; Almeida, L. & Soares-da-Silva, P., "Safety, Tolerability and Pharmacokinetic Profile of BIA 2-093, a Novel Putative Antiepileptic Agent, during First Administration to Humans", Drugs R&D, 4, 269-284 (2003) (denominado en lo sucesivo en el presente documento "*Almeida I*"). Cuando se usa un método no quiral, el ensayo no distingue entre la eslicarbazepina y el enantiómero R y se informa una mezcla como "BIA 2-005" o "licarbazepina racémica".

60 Los presentes inventores llevaron a cabo estudios de entrada-en-hombre en sujetos sanos, los resultados de los cuales se describen en los artículos *Almeida I* y *Almeida II*. En estos estudios, los sujetos sanos recibieron una dosis oral individual de acetato de eslicarbazepina en los que la dosis varió de 20 mg a 1200 mg (véase *Almeida II*), y dosis diarias múltiples de acetato de eslicarbazepina que variaron de 200 mg dos veces al día a 1200 mg una vez al día (véase *Almeida I*). En estudios adicionales (aún no publicados) los presentes inventores han investigado dosis mayores de acetato de eslicarbazepina incluyendo, por ejemplo, dosis que varían hasta 2400 mg una vez al día. Los

estudios mostraron que la concentración máxima observada en plasma (C_{max}) de BIA 2-005 se alcanzó de aproximadamente 1 hora a aproximadamente 4 horas postdosis (t_{max}), el grado de exposición sistémica a BIA 2-005 fue aproximadamente proporcional a la dosis, y el estado estacionario de las concentraciones en plasma de BIA 2-005 se alcanzó en aproximadamente 4 a 5 días. El aclaramiento renal medio de BIA 2-005 a partir del plasma fue aproximadamente 20-30 ml/min, y la cantidad total de BIA 2-005 recuperada en la orina fue aproximadamente un 20 % y un 40 % en 12 horas y 24 horas postdosis, respectivamente.

Los estudios también mostraron que la semivida terminal aparente de BIA 2-005 variaron de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 17 horas. Véase, por ejemplo, *Almeida II*.

El documento de Patente de Estados Unidos N° 6.296.873 desvela un sistema de suministro de liberación sostenida para carbamazepina, que tiene una semivida que varía de 25 horas a 85 horas. Para evitar los efectos adversos, el documento de Patente de Estados Unidos N° 6.296.873 enseña que la carbamazepina se debería administrar en forma de comprimido hasta dos o más veces al día para liberar lentamente el compuesto para mantener los niveles de concentración entre 4-12 µg/ml. Tal sistema de suministro requiere una forma que sea capaz de suministrar el compuesto durante un período de tiempo prolongado, tal como una forma de comprimido.

El documento de Patente WO 03/042182 se refiere al uso de licarbazepina para el tratamiento de trastornos afectivos y de atención, dolor neuropático y trastornos relacionados con dolor neuropático.

D. Hainzl *et al.* Epilepsy Research, 2001, Vol. 44, N° 2/03, 197-206 desvela un estudio para evaluar el metabolismo del acetato de eslicarbazepina y otro agente antiepiléptico, BIA-2 059.

E. Carrazana *et al.*, Journal of Pain and Symptom Management, 2003, Vol. 25, N° 5, S31-S35 se refiere a los fundamentos y las evidencias para el uso de oxcarbazepina en el tratamiento de dolor neuropático.

El documento de Patente EP 1477480A desvela un método para la racemización de (S)-(+)- y (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y mezclas ópticamente enriquecidas de los mismos.

El documento de Patente US 2004/038874 se refiere a un método para el tratamiento de dolor persistente mediante la inhibición de la inflamación usando, por ejemplo, un inhibidor de TNF-alfa.

El documento de Patente WO 2004/071513 se refiere al uso de una mezcla de enantiómeros de licarbazepina para el tratamiento de dolor neuropático

En un aspecto de la presente divulgación, los presentes inventores han descubierto de forma inesperada un aumento de eficacia del acetato de eslicarbazepina en el tratamiento de diversas afecciones usando una administración una vez al día en comparación con la administración dos veces al día. Este descubrimiento es particularmente sorprendente debido a que la semivida aparente del acetato de eslicarbazepina ($t_{1/2}$ = de aproximadamente 8 horas a aproximadamente 17 horas) es considerablemente más corta que la semivida de la carbamazepina ($t_{1/2}$ = de 25 horas a 85 horas), un compuesto que se administra por lo general 3-4 veces al día.

En otro aspecto de la presente divulgación, los presentes inventores también han descubierto de forma inesperada un aumento de la exposición a la eslicarbazepina después de la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina frente a un régimen dos veces al día en seres humanos. La administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina proporciona sorprendentemente un aumento de la exposición a la eslicarbazepina con respecto a la misma dosificación de fármaco dividida en una dosis dos veces al día.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: porcentaje de reducción del número de crisis en cada período de dosificación frente a la línea basal (400 mg una vez al día frente a dos veces al día y placebo; 800 mg una vez al día frente a dos veces al día y placebo; 1200 mg una vez al día frente a dos veces al día y placebo).

Figura 2: promedio (IC del 95 %) de las concentraciones en plasma (µg/ml) de BIA 2-005 siguiendo una dosificación diaria de 400 mg, 800 mg y 1200 mg de BIA-2-093 administrada una vez al día (o.d.) o dos veces al día (b.i.d.).

Descripción detallada

Los aspectos y las realizaciones anteriores y posteriores, incluyendo los estudios que se discuten en el presente documento, se describen y se ilustran de una forma que pretende ser únicamente ejemplar, y no se debería interpretar como limitante en el alcance.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para el tratamiento de neuralgia postherpética en un paciente con necesidad del mismo por administración de una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina en una cantidad farmacológicamente eficaz.

En una realización ejemplar de la presente divulgación, la composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina se administra en un régimen de dosificación de una vez al día.

5 En otra realización ejemplar de la presente divulgación, la composición farmacéutica se administra en una dosificación destinada a maximizar la exposición total a la eslicarbazepina, según se mide mediante la tasa de exposición y el grado de exposición (C_{max} y AUC_{0-T}).

En una realización ejemplar de la presente divulgación, la enfermedad o afección tratada es neuralgia postherpética.

10 Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina y al menos un excipiente farmacéutico, al menos una sustancia auxiliar, al menos un material de vehículo, o las combinaciones de los mismos para el tratamiento de neuralgia postherpética.

15 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento de neuralgia postherpética que comprende combinar acetato de eslicarbazepina con al menos un excipiente, al menos una sustancia auxiliar, al menos un material de vehículo, o las combinaciones de los mismos. Los expertos en la materia conocen los excipientes, materiales de vehículo, y otras sustancias auxiliares adecuadas que podrían ser útiles en la presente invención, y podrían determinarlos fácilmente. Los expertos en la materia también conocen los métodos para la preparación de composiciones farmacéuticas.

20 En una realización ejemplar de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede estar en forma de comprimido y puede comprender al menos un excipiente, sustancia auxiliar, y/o material de vehículo. Los al menos un excipiente, sustancia auxiliar, y/o material de vehículo se pueden elegir entre, por ejemplo, povidona, croscarmelosa sódica, estearato de magnesio, sacarina sódica, dihidrato de fosfato cálcico dibásico, sulfato de laurilo y sodio, aromatizantes, y las combinaciones de los mismos. Los comprimidos ejemplares se pueden conformar usando líquidos de granulación tales como, por ejemplo, agua purificada y etanol.

30 En otra realización ejemplar de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede estar en forma de suspensión oral y puede comprender al menos un excipiente, sustancia auxiliar, y/o material de vehículo. Los al menos un excipiente, sustancia auxiliar, y/o material de vehículo se pueden elegir entre, por ejemplo, goma de xantano, estearato de macrogol (tal como, por ejemplo, Myrj 59 P, producido por UNIQEMA), metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, sorbitol, tampones, aromatizantes, y las combinaciones de los mismos.

35 En una realización ejemplar adicional de la presente divulgación, el principio activo de la composición farmacéutica puede consistir básicamente en acetato de eslicarbazepina.

40 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una concentración máxima en plasma (C_{max}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 7.400 ng/ml. En otras realizaciones ejemplares, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 12.000 ng/ml o mayor de aproximadamente 16.100 ng/ml. En realizaciones ejemplares adicionales, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 22.700 ng/ml, tal como mayor de aproximadamente 36.500 ng/ml, mayor de aproximadamente 45.200 ng/ml, o más.

45 En una realización ejemplar adicional, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una concentración máxima en plasma (C_{max}) de eslicarbazepina de hasta aproximadamente 58.800 ng/ml o hasta aproximadamente 67.800 ng/ml. En una realización ejemplar adicional, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una concentración máxima en plasma (C_{max}) de eslicarbazepina de hasta aproximadamente 885.000 ng/ml o hasta aproximadamente 1.000.000 ng/ml.

50 Por ejemplo, se puede administrar una dosis una vez al día de aproximadamente 400 mg a un paciente que da como resultado una concentración máxima en plasma (C_{max}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 7.400 ng/ml. A modo de ejemplo adicional, se puede administrar una dosis una vez al día de aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1200 mg a un paciente que da como resultado una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 16.100 ng/ml o mayor de aproximadamente 22.700 ng/ml, respectivamente. En otros ejemplos, se puede administrar acetato de eslicarbazepina en una dosis una vez al día mayor de aproximadamente 1200 mg, tal como aproximadamente 1800 mg o aproximadamente 2400 mg, para dar como resultado una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 36.500 ng/ml, o aproximadamente 45.200 ng/ml, respectivamente.

60 En un aspecto adicional de la presente divulgación, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado un área bajo la curva de concentración (que corresponde al grado de exposición sistémica) durante el intervalo de dosificación (AUC_{0-T}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 111.000 ng·h/ml. En otras realizaciones ejemplares, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una AUC_{0-T} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 240.000 ng·h/ml

o mayor de aproximadamente 375.000 ng·h/ml, respectivamente. En otros ejemplos, se puede administrar acetato de eslicarbazepina a un paciente en una cantidad que da como resultado una AUC_{0-T} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 595.000 ng·h/ml, mayor de aproximadamente 790.000 ng·h/ml, o más.

5 Por ejemplo, se puede administrar una dosis una vez al día de aproximadamente 400 mg que da como resultado un área bajo la curva de concentración (que corresponde al grado de exposición sistémica) durante el intervalo de dosificación (AUC_{0-T}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 111.000 ng·h/ml. En otras realizaciones ejemplares, se puede administrar una dosis una vez al día de aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1200 mg que da como resultado una AUC_{0-T} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 240.000 ng·h/ml o
10 mayor de aproximadamente 375.000 ng·h/ml, respectivamente. En otros ejemplos, se puede administrar acetato de eslicarbazepina en una dosis una vez al día mayor de aproximadamente 1200 mg, tal como aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 2400 mg, o más, para dar como resultado una AUC_{0-T} respectiva de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 595.000 ng·h/ml, mayor de aproximadamente 790.000 ng·h/ml, o más.

15 En una realización ejemplar de la presente divulgación, se puede administrar una dosis una vez al día en una dosificación que comprende al menos aproximadamente 400 mg de acetato de eslicarbazepina. En otra realización ejemplar, se puede administrar una dosis una vez al día en una dosificación que comprende una cantidad de acetato de eslicarbazepina que varía de aproximadamente 800 mg a aproximadamente 1200 mg. En realizaciones ejemplares adicionales, se puede administrar una dosis una vez al día en una dosificación que comprende una
20 cantidad de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 1200 mg, tal como aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 2400 mg, o más.

La composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina se puede administrar opcionalmente mediante cualquier vía conocida por los expertos en la materia, y puede estar en una forma elegida entre, por
25 ejemplo, comprimidos o suspensiones orales, u otras formas.

De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de dosificación unitaria que comprende aproximadamente de 400 a 1200 mg de acetato de eslicarbazepina, siendo dicha forma de dosificación unitaria adecuada para administración oral para el tratamiento de las enfermedades mencionadas
30 anteriormente, excluyendo epilepsia, hasta una dosis máxima de 1200 mg por día.

El término "aproximadamente", como se usa en el presente documento, pretende indicar que el número modificado por el término se puede considerar una aproximación que puede variar dependiendo de las propiedades deseadas o el efecto buscado para la aplicación en particular, y por lo tanto se debería considerar que incluye el intervalo que un
35 experto en la materia entendería que consigue las propiedades o el efecto deseados o indicados.

Un "método de tratamiento", como se describe en el presente documento, se refiere a la administración a un paciente del compuesto descrito en cualquier cantidad eficaz para reducir los efectos de, contrarrestar, o eliminar la enfermedad o afección que se está tratando, o los síntomas de la misma.
40

Un "método para aumentar la exposición a la eslicarbazepina en un paciente", como se describe en el presente documento, se refiere a la administración a un paciente del compuesto descrito en cualquier cantidad eficaz para aumentar la concentración en plasma de eslicarbazepina en el paciente durante el intervalo de dosificación. Este puede ser un aumento debido, por ejemplo, a una dosificación una vez al día con respecto a una dosificación dos
45 veces al día.

Una "cantidad farmacológicamente eficaz" de acetato de eslicarbazepina en una composición farmacéutica, como se describe en el presente documento, se refiere a cualquier cantidad suficiente para tener la actividad farmacológica deseada.
50

Todas las cantidades eficaces que se describen en el presente documento podrán variar de acuerdo con diversos factores bien conocidos y entendidos, tales como, por ejemplo, la afección que se está tratando y las características fisiológicas del paciente que se está tratando. Por lo tanto, la determinación de la cantidad eficaz podrá recaer razonablemente en la competencia de un experto en la materia.
55

Materiales y métodos de estudio

Lo siguiente demuestra, como ejemplo de la presente divulgación, la determinación y administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina para el tratamiento de epilepsia
60 en pacientes con necesidad del mismo. Los expertos en la materia podrían determinar la cantidad eficaz de una composición farmacéutica para el tratamiento de otras enfermedades y/o afecciones basándose en las técnicas y los conceptos que se desvelan en el presente documento y los conocidos en la técnica.

Los efectos del acetato de eslicarbazepina en seres humanos se estudió en al menos los siguientes estudios clínicos. En el primer estudio, un estudio exploratorio terapéutico controlado con placebo, se compararon las dosificaciones una vez al día y dos veces al día en pacientes epilépticos resistentes a terapia farmacológica
65

antiepiléptica convencional. En el segundo estudio, los sujetos sanos recibieron una dosis oral una vez al día (o.d.) de 900 mg de acetato de eslicarbazepina o una dosis dos veces al día (b.i.d.) de 450 mg de acetato de eslicarbazepina. En el tercer estudio, los sujetos sanos recibieron dosis orales individuales de acetato de eslicarbazepina que variaron de 20 mg a 2400 mg, y se repitieron dosis orales una vez al día (o.d.) que variaron de 400 mg a 2400 mg de acetato de eslicarbazepina.

La bioequivalencia de comprimidos y suspensiones orales se demostró en un estudio de biodisponibilidad relativa.

Estudio en pacientes epilépticos

Este ensayo clínico fue un estudio doble ciego, randomizado, controlado con placebo llevado a cabo en 20 centros en Croacia, República Checa, Alemania, Lituania y Polonia. Los objetivos indicados en el estudio fueron evaluar la eficacia y la seguridad de BIA 2-093 como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia parcial resistente. En total, se asignaron aleatoriamente 143 pacientes con edades de 18-65 años con al menos 4 crisis de inicio parcial por mes a pesar de tratamiento con 1 o 2 fármacos antiepilépticos (AED) (por ejemplo, fenitoína, valproato, primidona, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina, topiramato o clonazepam) a uno de tres grupos: tratamiento con placebo (n = 47), BIA 2-093 una vez al día (n = 50), o BIA 2-093 dos veces al día (n = 46), durante 12 semanas (más 1 semana de disipación). Durante las primeras 4 semanas, la dosis diaria fue 400 mg. A continuación, las dosis diarias aumentaron a 800 mg (semanas 5-8), y finalmente a 1200 mg (semanas 9-12). Los comprimidos con concentraciones de 200 mg, 400 mg, y 600 mg de acetato de eslicarbazepina y los comprimidos de placebo se fabricaron en BIAL (S. Mamede do Coronado, Portugal) de acuerdo con Buenas Prácticas de Fabricación (GMP). El ensayo en plasma para determinar la concentración de BIA 2-005 se llevó a cabo con un método no quiral usando cromatografía líquida (LC) isocrática con detección espectrométrica de masas (MS) de cuadrupolo individual, como se describe en el presente documento. Véase, por ejemplo, *Almeida I* y *Almeida II*.

Estudio en voluntarios humanos sanos

Ensayo A

Este ensayo de farmacología humana fue un estudio para investigar la farmacocinética de estado estacionario de los regímenes una vez al día y dos veces al día de acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos. El estudio fue un estudio cruzado de dos vías, randomizado, de etiqueta descubierta, en centro único, en 12 voluntarios sanos (6 hombres y 6 mujeres) que consistió en dos períodos de tratamiento de 8 días separados por un período de descanso de 10-15 días. En cada uno de los períodos de tratamiento, los voluntarios recibieron una dosis oral diaria de 900 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día (o.d.) o 450 mg de acetato de eslicarbazepina dos veces al día (b.i.d.). Se usaron comprimidos con una concentración de 450 mg de acetato de eslicarbazepina, fabricados por BIAL (S. Mamede do Coronado, Portugal) de acuerdo con Buenas Prácticas de Fabricación (GMP).

Las muestras de sangre para los ensayos de fármaco en plasma se extrajeron en los siguientes puntos temporales:

Fase A:

predosis, y ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, y 96 horas postdosis;

Fase B:

día 5 a día 11 (inclusive): antes de la dosis diaria (para el ensayo de concentraciones de "depresión");
día 12: predosis, y ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, y 120 horas postdosis.

Las muestras de sangre se extrajeron mediante punción en vena directa o a través de un catéter intravenoso en tubos de heparina de litio y se centrifugaron a aproximadamente 1500 g durante 10 minutos a 4 °C. El plasma resultante se separó en dos alícuotas iguales de 1 ml y se almacenó a -20 °C hasta que se necesitó para el análisis.

Las concentraciones en plasma de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina, y R-licarbazepina se determinaron usando cromatografía líquida (LC) isocrática con detección espectrométrica de masas (MS) de cuadrupolo individual.

El método implicó la adición de 500 µl de aproximadamente 0,5 µg/ml de 10,11-dihidrocarbamazepina (patrón interno preparado en acetonitrilo:agua, 3:97, v:v) a 250 µl de plasma (centrifugado a 1800 rpm, antes del análisis) en un tubo de polipropileno. Después de mezcla vorticial durante 10 segundos, la mezcla se transfirió a una placa de extracción de fase sólida de 96 pocillos C18/100 mg de Schleicher y Schuell. Cada pocillo se acondicionó previamente con 800 µl de metanol, seguido de 800 µl de acetonitrilo y 800 µl de acetonitrilo:agua (3:97, v:v) antes de la aplicación del volumen total de muestra. Cada tubo de polipropileno se lavó a continuación con 500 µl de acetonitrilo:agua (3:97, v:v) y los lavados se transfirieron al pocillo respectivo. Los compuestos se eluyeron en una placa de recogida con 750 µl de acetonitrilo y el extracto se evaporó hasta sequedad en atmósfera de nitrógeno exenta de oxígeno, a 40 °C. Todas las manipulaciones de extracción de fase sólida se realizaron usando el sistema Tomtec QUADRA 96® Modelo 320 y se aplicó vacío a cada etapa de elución. El extracto final se reconstituyó en

100 µl de agua:metanol (90:10, v:v) y se mezcló. La placa de recogida se centrifugó a continuación a aproximadamente 3000 rpm (a aproximadamente 4 °C, durante aproximadamente 10 minutos) antes del análisis. Se inyectó una alícuota del extracto final (10 µl) en el sistema LC-MS.

5 El sistema LC-MS que se usó en el análisis consistió en una microbomba Perkin Elmer serie 200, un automuestreador Perkin Elmer serie 200, y un espectrómetro de masas de cuadrupolo individual Perkin Elmer/Sciex API 150EX equipado con una fuente Turbo IonSpray®. La separación se consiguió usando una columna LichroCART 250-4 ChiraDex (β-ciclodextrina, 5 µm), una columna de protección de columna LichroCART 4-4 ChiraDex (β-ciclodextrina, 5 µm), un calentador de columna Jones Chromatography 7971 a 50 °C, una fase móvil A (acetato sódico 0,2 mM, ac) y una fase móvil B (acetato sódico 0,2 mM, MeOH). El detector de MS se operó el modo de ion positivo con transiciones de masa para BIA 2-093, eslicarbazepina, R-licarbazepina, y el patrón interno de 319,16 uma (200 ms), 277,08 uma (200 ms), 277,08 uma (200 ms) y 261,05 uma (200 ms), respectivamente. El límite de cuantificación del ensayo fue de 10 ng/ml para acetato de eslicarbazepina y 100 ng/ml para eslicarbazepina y R-licarbazepina.

15 El acetato de eslicarbazepina, (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida; la eslicarbazepina, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida; y la R-licarbazepina, (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida, se sintetizaron en el Laboratorio de Química, BIAL, con purezas >99,5 %. El patrón interno, 10,11-dihidrocarbamazepina, fue suministrado por Sigma-Aldrich (St. Louis, MO).

25 Los parámetros farmacocinéticos se obtuvieron a partir de análisis no compartimental usando WinNonlin (versión 4.0, Pharsight Corporation, Mountain View, California). Se obtuvieron los siguientes parámetros, cuando fue apropiado, a partir de los perfiles individuales de concentración en plasma-tiempo: concentración máxima observada en plasma (C_{max}); tiempo de aparición de C_{max} (t_{max}); área bajo la concentración de plasma frente a la curva de tiempo (AUC) desde tiempo cero hasta el tiempo de la última toma de muestra (t) en que las concentraciones estaban en o por encima del límite de cuantificación (AUC_{0-t}), calculada mediante la regla del trapecio lineal; AUC durante el intervalo de dosificación (AUC_T), es decir, 24 horas y 12 horas en el grupo de una vez al día y el grupo de dos veces al día, respectivamente; AUC desde tiempo cero hasta infinito ($AUC_{0-\infty}$), calculada a partir de $AUC_{0-t} + (C_{última}/\lambda_z)$, donde $C_{última}$ es la última concentración cuantificable; la constante de velocidad terminal aparente (λ_z) se calcula mediante regresión logarítmica lineal del segmento terminal de la concentración en plasma frente a la curva de tiempo; y la semivida terminal aparente ($t_{1/2}$), se calcula a partir de $\ln 2/\lambda_z$.

35 Se usaron los tiempos de toma de muestra reales para el análisis farmacocinético. Cuando se extrapoló la AUC hasta el infinito, se evaluó el porcentaje del área extrapolada con respecto al área total; si era mayor de un 20 %, el valor de la AUC se marcó como poco fiable. Las concentraciones en plasma por debajo del límite de cuantificación del ensayo (BLQ) se tomaron como cero para todos los cálculos. Todos los cálculos se realizaron usando datos primarios. Los valores para t_{max} se presentaron como tiempos nominales.

40 Las estadísticas resumidas para cada grupo y el programa de tiempo de toma de muestra se informaron, según fue apropiado, usando la media geométrica, media aritmética, desviación estándar (SD), coeficiente de variación (CV), mediana, mínimo, y máximo. Las comparaciones entre los grupos de mayor edad frente a los jóvenes para los datos de dosis individual y dosis múltiple se basaron en el análisis de varianza (ANOVA simple) de los parámetros C_{max} , AUC_T y $AUC_{0-\infty}$ transformados logarítmicamente. Se realizó una comparación de t_{max} entre los grupos de edad suponiendo un enfoque no paramétrico usando la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. Además, se estimaron las diferencias en los parámetros transformados logarítmicamente (C_{max} , AUC_T y $AUC_{0-\infty}$) y sus intervalos de confianza del 95 % (IC del 95 %) asociados entre los grupos de edad para tomar la forma de proporciones en una escala lineal. Se informaron los valores de la mediana y las diferencias de t_{max} entre los grupos de edad y el IC del 95 %. Todos los ensayos de significación se llevaron a cabo a un nivel de $p = 0,05$. Se usó el paquete estadístico SAS (versión 8,2, SAS Institute Inc, Cary, NC).

Ensayo B

55 Este ensayo de farmacología humana fue un estudio para determinar la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina siguiendo dosis individuales y repetidas. El estudio integró los resultados de los tres ensayos doble ciego, randomizados, controlados con placebo. Para medir la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina después de dosis individuales, se administraron dosis orales individuales de acetato de eslicarbazepina que variaron de 20 mg a 2400 mg a sujetos varones jóvenes sanos (6 sujetos por dosis). La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina después de dosis repetidas se midió mediante la administración de dosis orales repetidas que variaron de 400 mg a 2400 mg de acetato de eslicarbazepina a sujetos varones jóvenes sanos (6 sujetos por dosis) durante un período de 8 días. Los métodos del ensayo analítico y los procedimientos experimentales fueron similares a los que se han descrito anteriormente para el *Ensayo A*.

RESULTADOS DEL ESTUDIO

Estudio en pacientes epilépticos

5 *Características de la línea basal*

En la línea basal, los grupos de tratamiento fueron homogéneos con respecto a edad, altura, peso, e índice de masa corporal. Los 143 pacientes fueron caucásicos. Con respecto al género, hubo relativamente más pacientes mujeres en el grupo de dos veces al día que en los grupos de una vez al día y placebo (65,2 %, 56,0 % y 57,4 %, respectivamente); esta diferencia no afectó de forma significativa a los resultados. No se encontraron diferencias significativas en el número de AED usados: respectivamente un 30,0 %, 34,8 % y 29,8 % de pacientes en los grupos de una vez al día, dos veces al día, y placebo se trataron con 1 AED; el resto de pacientes se trataron con 2 AED. Los AED concomitantes usados con mayor frecuencia fueron ácido valproico (68,0 %, 60,9 % y 66,0 % de pacientes en los grupos de una vez al día, dos veces al día, y placebo, respectivamente), topiramato (36,0 %, 34,8 %, y 21,3 %, respectivamente) y lamotrigina (30,0 %, 28,3 %, y 31,9 %, respectivamente).

En la línea basal, la duración media de la epilepsia era 16,7, 19,5, y 20,0 años en los grupos de una vez al día, dos veces al día, y placebo, respectivamente. Con respecto a la frecuencia del tipo de crisis, las crisis parcial simple IA, parcial compleja IB, y parcial IC que evolucionaron a generalizadas secundarias estuvieron presentes en, respectivamente, un 34,0 %, 72,0 %, y 80,0 %, en el grupo de una vez al día; un 37,0 %, 71,7 %, y 80,4 %, en el grupo de dos veces al día; y un 27,7 %, 80,9 %, y 72,3 %, en el grupo del placebo. La media del número total de crisis por mes antes del estudio fue 14,1, 13,6, y 11,8, en los grupos de una vez al día, dos veces al día, y placebo, respectivamente.

25 *Resultados de eficacia*

La proporción de pacientes con una reducción de un 50 % o superior en la frecuencia de las crisis en el período de tratamiento en comparación con el período de línea basal en la población (n = 143) de intención de tratamiento (ITT) fue el criterio de valoración de eficacia primaria. En la dosis de 1200 mg/día (semanas 9-12), la proporción de pacientes que respondieron en el grupo de una vez al día (54 %) fue significativamente mayor (p = 0,008) que en el grupo del placebo (28 %). La proporción de pacientes que respondieron en el grupo de una vez al día (54 %) también fue mayor que en el grupo de dos veces al día (41 %). En la dosis de 800 mg/día (semanas 5-8), la proporción de pacientes que respondieron en el grupo de una vez al día (58 %) fue significativamente mayor (p < 0,05) que en los grupos de dos veces al día (33 %) y placebo (38 %). En este nivel de dosificación, no se encontró ninguna diferencia significativa entre los grupos de dos veces al día y de placebo.

Los criterios de valoración secundarios incluyen la reducción en la frecuencia total de crisis, proporción de pacientes sin crisis, distribución de los pacientes que respondieron, comparación de los regímenes de una vez y dos veces al día, y evaluación global de investigador y de paciente.

La mayor disminución en el número de crisis se alcanzó con dosis de 1200 mg y 800 mg una vez al día, y los resultados con el grupo de una vez al día fueron mejores que los obtenidos en el grupo de dos veces al día (Figura 1). Para todas las dosificaciones (400 mg, 800 mg, y 1200 mg), los pacientes que recibieron dosis una vez al día de acetato de eslicarbazepina tuvieron una reducción considerablemente mayor en el número de crisis en comparación con los pacientes de los grupos de dos veces al día y placebo.

El número de crisis en los pacientes que recibieron dosis de 1200 mg y 800 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina se redujo en un 59,5 % y un 55,8 %, respectivamente. En comparación, las crisis en los pacientes que recibieron dosis de 1200 mg y 800 mg dos veces al día se redujeron en un 47,5 % y un 38,1 %, respectivamente. Los pacientes que recibieron una dosis de 400 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina experimentaron una reducción de un 38,9 % en el número de crisis, casi el doble que la reducción en crisis observada en los pacientes que recibieron una dosis de 400 mg dos veces al día de acetato de eslicarbazepina (20,2 %).

Al final de la fase de tratamiento de 12 semanas, un 27,9 % de los pacientes en el grupo de dosificación de una vez al día llegaron a no tener crisis.

Además, la evaluación de eficacia por parte del investigador (CGI - Impresión Clínica Global) y de aceptabilidad por parte del paciente calificó como el mejor al grupo de una vez al día.

60 *Resultados farmacocinéticos*

Se recogieron muestras de plasma/suero para los niveles de "depresión" (predosis) de BIA 2-005 y AED concomitantes en todas las visitas salvo en V5 (visita después del estudio). El objetivo fue caracterizar la influencia del acetato de eslicarbazepina en el comportamiento farmacocinético de los AED concomitantes (por ejemplo, fenitoína, valproato, primidona, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina, topiramato, y clonazepam). Las

concentraciones de depresión medias en plasma de BIA 2-005 se presentan en la Tabla 1. Como se muestra en la Figura 2, no se encontró ninguna diferencia significativa en los valores de depresión (predosis) de BIA 2-005 entre los grupos de una vez al día y dos veces al día.

5 **Tabla 1:** concentraciones de depresión en plasma de BIA 2-005 después de administración oral de acetato de eslicarbazepina una vez al día (o.d.) y dos veces al día (b.i.d)

	400 mg/día		800 mg/día		1200 mg/día	
	grupo o.d.	grupo b.i.d.	grupo o.d.	grupo b.i.d.	grupo o.d.	grupo b.i.d.
Media (µg/ml)	4,0 (3,2)	4,9 (2,3)	10,7 (7,0)	13,5 (9,6)	14,6 (8,8)	15,5 (8,8)

Los resultados se expresan como medias aritméticas con las correspondientes desviaciones estándar (SD) entre paréntesis.

10 El número relativamente pequeño de pacientes a los que se administró fenitoína, primidona, fenobarbital, gabapentina, y clonazepam impidieron la caracterización apropiada del efecto final del acetato de eslicarbazepina en el comportamiento farmacocinético de estos AED concomitantes. Para valproato, lamotrigina y topiramato, el número de pacientes también fue pequeño, pero se llevó a cabo un análisis exploratorio del efecto del acetato de eslicarbazepina en los valores de depresión en sangre de estos AED concomitantes. Las concentraciones medias de depresión en suero de valproato no cambiaron significativamente mediante la administración concomitante de acetato de eslicarbazepina una vez al día (7,0 %; CI del 95 %: -7,6, 36,2) o dos veces al día (6,3 %; CI del 95 %: -7,5, 20,1). En el grupo del placebo, se observó un aumento significativo en los niveles en suero de valproato (25,4 %; CI del 95 %: 5,1, 45,8). Con respecto a la lamotrigina, sus niveles en suero no cambiaron significativamente cuando se añadieron a la terapia acetato de eslicarbazepina una vez al día (-10,0 %; CI del 95 %: -46,2, 26,2) o placebo (12,6 %; CI del 95 %: -12,6, 37,8). Con acetato de eslicarbazepina dos veces al día, los niveles en suero de lamotrigina disminuyeron significativamente (-46,7 %; CI del 95 %: -69,7; -23,8). Con respecto al topiramato, sus niveles en suero no cambiaron significativamente cuando se añadió a la terapia acetato de eslicarbazepina una vez al día (-15,2 %; CI del 95 %: -34,8, 4,4). Con acetato de eslicarbazepina dos veces al día, los niveles en suero de topiramato disminuyeron significativamente (-32,4 %; CI del 95 %: -49,5; -15,3). El experto en la materia conoce si el cambio en los niveles en suero es significativo.

Estudió en voluntarios humanos sanos

30 Ensayo A

Resultados farmacocinéticos

35 Se mostró que el acetato de eslicarbazepina se metabolizó considerablemente en eslicarbazepina y, en menor grado, en R-licarbazepina. El estado estacionario de las concentraciones en plasma de eslicarbazepina se alcanzó en 4 a 5 días de administración en ambos grupos.

40 Después de la última dosis, en el grupo de una vez al día, la C_{max} media de eslicarbazepina y R-licarbazepina fue, respectivamente, 22.210 ng/ml y 674 ng/ml y se produjo (mediana de t_{max}) 2,45 horas y 9,42 horas postdosis, respectivamente. La AUC_{0-t} media de eslicarbazepina y R-licarbazepina fue 381.601 ng·h/ml y 19.600 ng·h/ml, respectivamente. En el grupo de dos veces al día, la C_{max} media de eslicarbazepina y R-licarbazepina fue 16.667 ng/ml y 718 ng/ml, respectivamente, y se produjo (mediana de t_{max}) 2,09 horas y 6,40 horas postdosis, respectivamente. La AUC_{0-t} media de eslicarbazepina y R-licarbazepina fue 283.014 ng·h/ml y 19.661 ng·h/ml, respectivamente. Después de la administración múltiple de acetato de eslicarbazepina durante 8 días, se mostró que 45 la eslicarbazepina era el metabolito principal, representando aproximadamente un 95 % y un 96 % de la exposición sistémica total de fármaco (según se evalúa mediante AUC_{0-24}) en los sujetos de una vez al día y dos veces al día, respectivamente. Las Tablas 2 y 3 representan los parámetros farmacocinéticos de eslicarbazepina y R-licarbazepina en los grupos de una vez al día y dos veces al día después de la última dosis de acetato de eslicarbazepina. La exposición total de los voluntarios sanos a la eslicarbazepina en el grupo de una vez al día fue 50 inesperadamente al menos un 26 % mayor que en el grupo de dos veces al día.

Tabla 2: parámetros farmacocinéticos medios de eslicarbazepina y R-licarbazepina después de una dosis oral múltiple de 900 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día.

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	AUC_{0-T} (ng·h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Eslicarbazepina						
n	11	11	11	11	11	11

A_{media}	22210	2,45	381601	294019	389344	9,12
SD	7257	0,879	95368	58364	97383	1,19
R-licarbazepina						
n	12	12	12	12	12	12
A_{media}	674	9,42	19600	13397	23989	15,0
SD	184	6,48	6763	3187	7144	3,41

n = número de sujetos; A_{media} = media aritmética; SD = desviación estándar.

Tabla 3: parámetros farmacocinéticos medios de eslicarbazepina y R-licarbazepina después de una dosis oral múltiple de 900 mg de acetato de eslicarbazepina dos veces al día.

	C_{max} (ng/ml)	t_{max} (h)	AUC_{0-t} (ng·h/ml)	AUC_{0-T} (ng·h/ml)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	$t_{1/2}$ (h)
Eslicarbazepina						
n	11	11	11	11	11	11
A_{media}	16667	2,09	283014	142080	289792	9,17
SD	3981	0,664	74203	25933	74346	1,49
R-licarbazepina						
n	10	10	10	10	10	10
A_{media}	718	6,40	19661	7783	23807	14,8
SD	184	3,06	6049	2083	7150	4,09

n = número de sujetos; A_{media} = media aritmética; SD = desviación estándar.

5 *Ensayo B*

Resultados farmacocinéticos

10 Como en el *Ensayo A*, el acetato de eslicarbazepina se metabolizó considerablemente en eslicarbazepina y, en menor grado, en R-licarbazepina. El estado estacionario de las concentraciones en plasma de eslicarbazepina se alcanzó en 4 a 5 días de dosificación una vez al día.

15 Después de la última dosis, en el grupo repetido de una vez al día, la C_{max} media de eslicarbazepina varió de 8.800 ng/ml (coeficiente de variación del 16,0 %, CV) para la dosis de 400 mg de acetato de eslicarbazepina a 56.500 ng/ml (CV del 20,0 %) para la dosis de 2400 mg de acetato de eslicarbazepina. La concentración máxima en plasma para todas las dosificaciones se produjo (mediana de t_{max}) de 2 horas a 3,5 horas. El área media bajo la concentración para el intervalo de dosificación de 24 horas, AUC_{0-24h} , varió de 126.300 ng/ml para la dosis de 400 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día a 905.900 ng/ml para la dosis de 2400 mg de acetato de eslicarbazepina una vez al día. Las Tablas 4 y 5 representan los parámetros farmacocinéticos de eslicarbazepina y R-licarbazepina después de la dosis individual de acetato de eslicarbazepina y los parámetros farmacéuticos después de la última de las dosis repetidas de acetato de eslicarbazepina.

Tabla 4: parámetros farmacocinéticos medios de eslicarbazepina y R-licarbazepina después del dosis individuales de acetato de eslicarbazepina (n = 6 sujetos por grupo de dosis).

Dosis	C_{max} media ng/ml (% CV)	Mediana de t_{max} h (intervalo)	AUC_{0-24h} media ng·h/ml (% CV)	$t_{1/2}$ aparente medio h (% CV)
20 mg	300 (18,7)	0,8 (0,5-0,8)	2.400 (16,2)	9,1 (15,9)
50 mg	900 (24,7)	0,8 (0,5-2)	6.700 (12,7)	8,1 (9,1)
100 mg	1.500 (13,8)	1,5 (0,5-2)	16.400 (11,7)	9,3 (8,7)
200 mg	2.900 (16,2)	1,5 (0,8-2,5)	30.500 (23,7)	8,4 (18,8)
400 mg	5.200 (11,6)	4 (4-5)	81.500 (10,8)	11,7 (18,6)
600 mg	8.500 (20,0)	4 (0,5-5)	119.700 (17,4)	12,3 (14,8)
900 mg	15.000 (18,2)	2,3 (0,8-4)	210.300 (10,6)	16,3 (31,9)

1200 mg	18.600 (16,3)	4 (2-6)	285.700 (16,7)	16,5 (6,8)
1800 mg	34.600 (16,3)	3,5 (3-6)	507.600 (17,0)	11,8 (11,7)
2400 mg	35.900 (42,6)	3 (1,5-6)	445,6 (26,1)	11,1 (21,1)

CV = coeficiente de variación (%); C_{max} = concentración máxima en plasma; AUC_{0-24h} = área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo durante 24 h; t_{max} = tiempo hasta C_{max} ; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación

Tabla 5: parámetros farmacocinéticos medios de eslicarbazepina y R-licarbazepina después de la última dosis de un régimen de dosis repetida de 8 días de acetato de eslicarbazepina (n = 6 sujetos por grupo de dosis).

Dosis	C_{max} media ng/ml (% CV)	Mediana de t_{max} h (intervalo)	AUC_{0-24h} media ng·h/ml (% CV)	$t_{1/2}$ aparente medio h (% CV)
400 mg o.d.	8.800 (16,0)	3 (0,5-7)	126.300 (11,7)	9,50 (18,8)
800 mg o.d.	18.700 (14,0)	3,5 (1-7)	268.400 (10,3)	12,3 (22,9)
1200 mg o.d.	25.500 (10,8)	3 (0,5-6)	423.000 (10,9)	13,1 (20,1)
1800 mg o.d.	47.700 (23,3)	2 (0,5-4)	740.300 (19,6)	11,3 (28,8)
2400 mg o.d.	56.500 (20,0)	2 (1,5-8)	905.900 (12,8)	10,4 (24,1)

CV = coeficiente de variación (%); C_{max} = concentración máxima en plasma; AUC_{0-24h} = área bajo la curva de concentración en plasma-tiempo durante 24 h; t_{max} = tiempo hasta C_{max} ; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación

5 DISCUSIÓN DEL ESTUDIO

Se descubrió que la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina es más eficaz que la misma dosificación total dividida en dosis dos veces al día, y es claramente más eficaz en la reducción de crisis epilépticas que el placebo. Se encontró que las dosis de 800 mg y 1200 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina son perceptiblemente más eficaces en la reducción de crisis epilépticas que las dosis dos veces al día que alcanzaban la misma dosificación diaria total.

Se mostró que el acetato de eslicarbazepina se metabolizó considerablemente en eslicarbazepina y, en menor grado, en R-licarbazepina. La eslicarbazepina representó entre un 95 % y un 98 % de la exposición sistémica total de fármaco (según se evalúa mediante AUC_{0-t} , es decir, AUC durante el intervalo de dosificación) y, por lo tanto, se cree que es la principal responsable de la actividad farmacológica después de la administración del acetato de eslicarbazepina. Se descubrió sistemáticamente que las concentraciones en plasma del fármaco precursor (acetato de eslicarbazepina) están por debajo del límite de cuantificación. Con la dosificación múltiple, el estado estacionario de las concentraciones de plasma se alcanzó en 4 a 5 días de administración en ambos grupos, consistente con una semivida eficaz del orden de aproximadamente 20-24 horas.

El perfil cinético de eslicarbazepina en el grupo de una vez al día fue notablemente diferente al del grupo de dos veces al día con diferencias estadísticas encontradas para algunos de los parámetros farmacocinéticos evaluados (C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) después de la dosificación oral múltiple de acetato de eslicarbazepina. De hecho, la exposición total de voluntarios sanos a la eslicarbazepina en el grupo de una vez al día fue inesperadamente al menos un 26 % mayor que en el grupo de dos veces al día. Este resultado inesperado está en línea con el descubrimiento en pacientes epilépticos de que la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina fue más eficaz que la misma dosificación diaria total dividida en dosis dos veces al día. Aunque este resultado podría implicar que el aumento de la eficacia clínica podría ser resultado de un aumento en la tasa (C_{max}) y el grado (AUC) de exposición a la eslicarbazepina, las razones para tal aumento del grado de exposición después de la administración una vez al día frente a dos veces al día permanecen sin explicar.

Además de los aspectos y las realizaciones ejemplares que se han descrito anteriormente, otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos en la materia mediante el estudio de la descripción anterior. Se ha de entender que la invención se puede modificar dentro del alcance de las reivindicaciones modificadas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento de neuralgia postherpética.
2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la composición farmacéutica es para administración una vez al día.
- 10 3. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosis una vez al día se administra en una cantidad que da como resultado una concentración máxima observada en plasma, C_{max} , de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 7.400 ng/ml.
- 15 4. El uso de acuerdo con la reivindicación 3, en el que la dosis una vez al día se administra en una cantidad que da como resultado una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 12.000 ng/ml.
- 20 5. El uso de acuerdo con la reivindicación 2, en el que la dosis una vez al día se administra en una cantidad que da como resultado un área bajo la curva de concentración, $AUC_{0-\tau}$, de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 111.000 ng·h/ml, en la que τ es el intervalo de dosificación.
- 25 6. El uso de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la dosis una vez al día se administra en una cantidad que da como resultado una $AUC_{0-\tau}$ de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 240.000 ng·h/ml.
7. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, en el que la dosis una vez al día se administra en una dosificación que comprende al menos aproximadamente 400 mg de acetato de eslicarbazepina.
- 30 8. El uso de acuerdo con la reivindicación 6, en el que la dosis una vez al día se administra en una dosificación que comprende al menos 800 mg de acetato de eslicarbazepina.
9. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el principio activo de la composición farmacéutica consiste básicamente en acetato de eslicarbazepina.
- 35 10. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición farmacéutica se formula para la administración oral.
- 40 11. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición farmacéutica está en forma de comprimido.
12. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que la composición farmacéutica está en forma de suspensión oral.
- 45 13. El uso de acuerdo con la reivindicación 12, en el que la composición farmacéutica comprende al menos un excipiente, una sustancia auxiliar y/o un material vehículo.
14. El uso de acuerdo con la reivindicación 13, en el que el al menos un excipiente, una sustancia auxiliar y/o un material vehículo se seleccionan entre goma de xantano, estearato de macrogol, metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, sorbitol, tampones, aromatizantes y las combinaciones de los mismos.

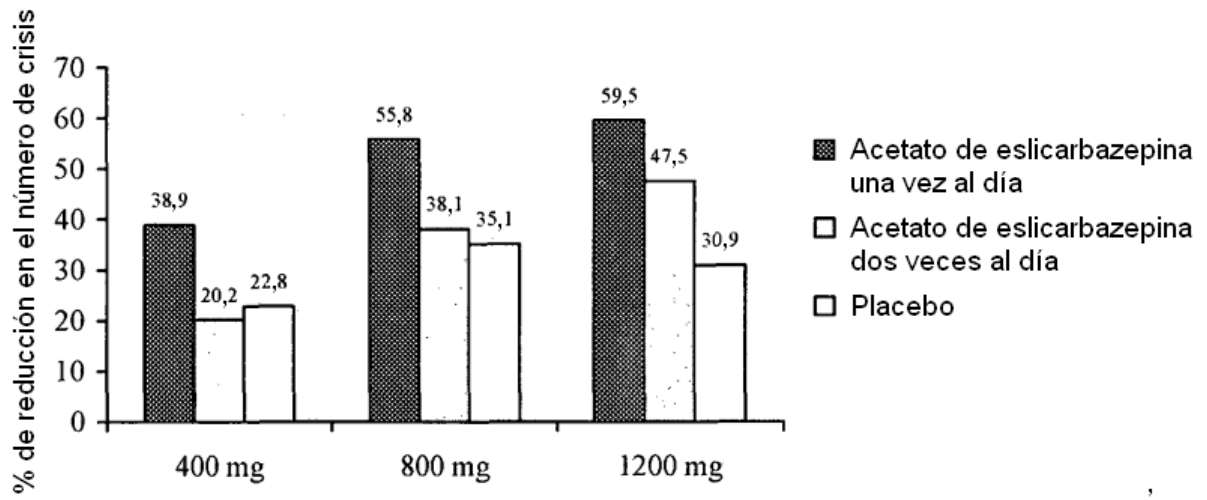


Figura 1

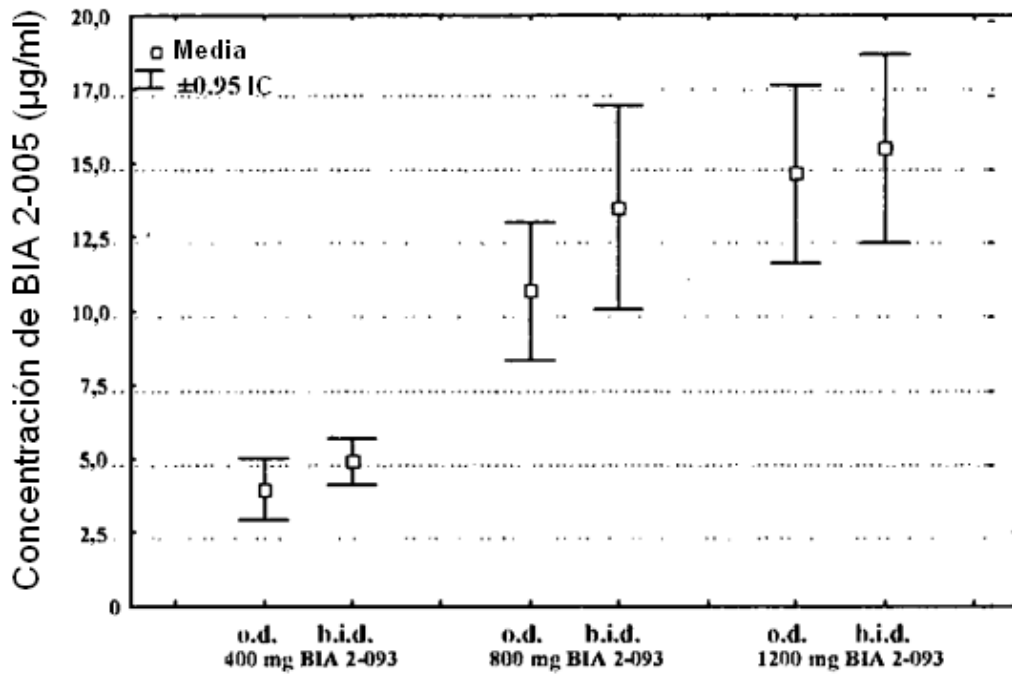


Figura 2