

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 560**

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 11174415 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.02.2015** **EP 2380575**

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

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.04.2015

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 2 534 560 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 su uso

5 **Antecedentes**

La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica y a un método de tratamiento usando acetato de eslicarbazepina y en particular al uso del acetato de eslicarbazepina en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático diabético.

10 La epilepsia, los trastornos de dolor como la neuralgia del trigémino y los trastornos cerebrales afectivos tales como el trastorno bipolar se tratan frecuentemente con carbamazepina. El tratamiento con carbamazepina, sin embargo, puede dar lugar a efectos secundarios graves debido a la producción de metabolitos tóxicos. La oxcarbazepina se desarrolló para reducir la gravedad de estos efectos secundarios, pero la oxcarbazepina tiene una potencia muy reducida. Ver, 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) (en lo sucesivo denominado "*Almeida I*").

15 Por lo tanto, hay una necesidad de una composición farmacéutica y un método para el tratamiento de diversos trastornos o enfermedades tales como, por ejemplo, epilepsia, neuralgia del trigémino y trastornos cerebrales afectivos, que tiene una alta potencia y una baja incidencia de efectos secundarios.

Sumario

25 El acetato de eslicarbazepina, (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida ("BIA 2-093"), es un nuevo medicamento en fase de desarrollo que es útil para el tratamiento de diversos trastornos, tales como, por ejemplo, la epilepsia y trastornos cerebrales afectivos, así como trastornos de dolor y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y post-isquémicas. Aunque químicamente relacionada 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. Ver Benes et al., J. Med "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 bloqueador del canal de sodio dependiente de voltaje (VGSC) que interactúa de manera competitiva 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 menor que la de la carbamazepina. Este perfil puede sugerir una selectividad inhibitoria mejorada del acetato de eslicarbazepina para activar rápidamente neuronas respecto a las que presentan actividad normal. Ver Bonifacio y otros, "Interaction of the Novel Anticonvulsant, BIA 2-093, with Voltage-Gated Sodium Channels: Comparison with Carbamazepine", Epilepsia, 42, 600-608 (2001).

35 Se observó que la evaluación del perfil metabólico del acetato de eslicarbazepina, tras el análisis quirál, en microsomas de hígado de ratas, perros, monos y seres humanos daba el enantiómero S(+) de licarbazepina, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (también conocida como "eslicarbazepina") y no la forma R(-) de licarbazepina, (R)-(-)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida (también conocida como "R-licarbazepina").

40 Los estudios en humanos han demostrado que, después de la administración oral, el acetato de eslicarbazepina parece metabolizarse rápida y extensamente en el metabolito activo eslicarbazepina y, en una menor medida, en R-licarbazepina. Ver Silveira et al., "BIA 2-093 Pharmacokinetics in Healthy Elderly Subjects", Epilepsy, 45 (supl. 3), 157 (2004). Por ejemplo, las concentraciones plasmáticas del fármaco original (acetato de eslicarbazepina) se han observado sistemáticamente por debajo del límite de cuantificación (LC) del ensayo (10 ng/ml). Ver 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) (en lo sucesivo denominado "*Almeida II*"). Cuando se utiliza un método no quirál, el ensayo no distingue entre eslicarbazepina y el enantiómero R y la mezcla se denominó "BIA 2-005" o "licarbazepina racémica".

45 Los inventores llevaron a cabo estudios realizados por primera vez en el ser humano en sujetos sanos, cuyos resultados se describen en los artículos de *Almeida I* y *Almeida II*. En estos estudios, los sujetos sanos recibieron una dosis oral única de acetato de eslicarbazepina en el que la dosis varió de 20 mg a 1.200 mg (ver *Almeida II*) y dosis diarias múltiples de acetato de eslicarbazepina que van desde 200 mg dos veces al día a 1.200 mg una vez al día (ver *Almeida I*). Otros estudios (todavía no publicados) por los inventores han investigado dosis más altas de acetato de eslicarbazepina, incluyendo, por ejemplo, las dosis que van hasta 2.400 mg una vez al día. Los estudios mostraron que la concentración plasmática máxima (C_{max}) observada de BIA 2-005 se alcanzó a aproximadamente 1

hora a aproximadamente 4 horas después de la dosis (t_{max}), el grado de exposición sistémica a BIA 2-005 fue aproximadamente proporcional a la dosis y las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de BIA 2-005 se alcanzó en aproximadamente de 4 a 5 días. La eliminación renal media de BIA 2-005 del plasma fue de aproximadamente 20-30 ml/min y la cantidad total de BIA 2-005 recuperada en la orina fue de aproximadamente 20 % y 40 % en el plazo de 12 horas y 24 horas después de la dosis, respectivamente.

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

La patente US-6.296.873 divulga un sistema de administración de liberación sostenida para la carbamazepina, que tiene una semivida que va desde 25 horas hasta 85 horas. Para evitar los efectos adversos, la patente US-6.296.873 enseña que la carbamazepina debe administrarse en forma de comprimidos hasta dos o más veces al día para liberar lentamente el compuesto para mantener los niveles de concentración entre 4-12 $\mu\text{g/ml}$. Un sistema de este tipo de administración requiere una forma que es capaz de administrar el compuesto durante un período de tiempo prolongado, tal como una forma de comprimido.

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

D. Hainzl et al. *Epilepsy Research*, 2001, vol.44, Nº 2/03, 197-206, divulga 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, Nº 5, S31-S35 se refiere a la justificación y pruebas para el uso de la oxcarbazepina en el tratamiento del dolor neuropático.

El documento EP 1477480A divulga 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 US 2004/038874 se refiere a un método para el tratamiento del dolor persistente mediante la inhibición de la inflamación usando, por ejemplo, un inhibidor de TNF-alfa.

J. Benes et al., *J. Med. Chem.*, 1999, vol. 42, 2582-2587 divulga las propiedades de anticonvulsivo y de bloqueador de canal de sodio de una serie de derivados 10,11-dihidro-5H-dibenzo[b,f]azepina-5-carboxamida.

En un aspecto de la presente divulgación, los inventores han descubierto inesperadamente una mayor eficacia del acetato de eslicarbazepina en el tratamiento de diversos trastornos utilizando la administración una vez al día en comparación con la administración dos veces al día. Este descubrimiento es particularmente sorprendente porque la semivida aparente del acetato de eslicarbazepina ($t_{1/2}$ = aproximadamente 8 horas a aproximadamente 17 horas) es significativamente más corta que la semivida de la carbamazepina ($t_{1/2}$ = 25 horas a 85 horas), un compuesto que se administra normalmente 3-4 veces al día.

En otro aspecto de la presente divulgación, los inventores también han descubierto inesperadamente una mayor exposición a eslicarbazepina después de la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina en comparación con el régimen de dos veces al día en los seres humanos. La administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina proporciona sorprendentemente un aumento de la exposición a la eslicarbazepina, que la misma dosis del fármaco dividida en dosis dos veces al día.

Breve descripción de los dibujos

Figura 1: Porcentaje de reducción en el número de episodios en cada período de dosis frente al momento 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; 1.200 mg una vez al día frente a dos veces al día y placebo).

Figura 2: Media (IC 95 %) de las concentraciones plasmáticas mínimas ($\mu\text{g/ml}$) de BIA 2-005 después de una dosis diaria de 400 mg, 800 mg y 1.200 mg de BIA-2-093 administrado una vez al día (o.d.) o dos veces al día (b.i.d.).

Descripción detallada

Los anteriores y siguientes aspectos y realizaciones, incluyendo los estudios discutidos en la presente memoria, se describen e ilustran de una manera tal que pretenden ser solamente ilustrativos y no deben interpretarse como limitantes en su alcance.

Un aspecto de la presente divulgación se refiere a un método para tratar el dolor neuropático diabético en un paciente en necesidad del mismo mediante la administración de una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina en una cantidad farmacológicamente eficaz.

ES 2 534 560 T3

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

5 En otra forma de realización ilustrativa de la presente divulgación, la composición farmacéutica se administra en una dosis destinada a maximizar la exposición total a eslicarbazepina, medida por la tasa de exposición y el alcance de la exposición (C_{max} y $AUC_{0-\tau}$).

En una realización ilustrativa de la presente divulgación, la enfermedad o trastorno tratado es dolor neuropático diabético.

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 vehículo o combinaciones de los mismos para el tratamiento del dolor neuropático diabético.

15 Un aspecto adicional de la presente divulgación se refiere a un método de preparación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático diabético que comprende combinar acetato de eslicarbazepina con al menos un excipiente, al menos una sustancia auxiliar, al menos un material vehículo o combinaciones de las mismas. Excipientes, materiales vehículo y otras sustancias auxiliares adecuadas que serían útiles en la presente invención son conocidos por los expertos en la técnica y se pueden determinar fácilmente. Los
20 métodos para preparar composiciones farmacéuticas también son conocidos por los expertos en la técnica.

En una realización ilustrativa de la presente divulgación, la composición farmacéutica puede estar en forma de comprimidos y puede comprender al menos un excipiente, sustancia auxiliar y/o material vehículo. El al menos un excipiente, sustancia auxiliar, y/o material vehículo puede elegirse de, por ejemplo, povidona, croscarmelosa sódica,
25 estearato de magnesio, sacarina sódica, fosfato cálcico dibásico dihidratado, lauril sulfato sódico, aromas y combinaciones de los mismos. Comprimidos ilustrativos se pueden formar usando líquidos de granulación, tales como, por ejemplo, agua purificada y etanol.

En otra forma de realización ilustrativa 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 vehículo. El al menos un excipiente, sustancia auxiliar y/o material vehículo puede elegirse de, por ejemplo, goma xantana, estearato de macrogol (tales como, por ejemplo, Myrj 59 P, producido por UNIQEMA), metilparabeno, propilparabeno, sacarina sódica, sorbitol, tampones, aromas y combinaciones de los mismos.

35 En otra realización ilustrativa de la presente divulgación, el principio activo de la composición farmacéutica puede consistir esencialmente en acetato de eslicarbazepina.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar a un paciente en una cantidad que da como resultado una concentración plasmática máxima (C_{max}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 7.400 ng/ml. En otras realizaciones ilustrativas, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar 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 otras realizaciones ilustrativas, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar 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,
45 mayor de aproximadamente 45.200 ng/ml, o más.

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

Por ejemplo, una dosis de una vez al día de alrededor de 400 mg puede administrarse a un paciente que tiene como resultado una concentración plasmática máxima (C_{max}) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 7.400 ng/ml. Como ejemplo adicional, puede administrarse una dosis una vez al día de aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1.200 mg a un paciente que resulta en una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 16.100 ng/ml o mayor de aproximadamente 22.700 ng/ml, respectivamente. En otros ejemplos, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar en una dosis una vez al día más de aproximadamente 1.200 mg, tal como
60 aproximadamente 1.800 mg o aproximadamente 2.400 mg, para dar lugar a una C_{max} de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 36.500 ng/ml, aproximadamente 45.200 ng/ml, respectivamente.

En un aspecto adicional de la presente divulgación, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar a un paciente en una cantidad que da como resultado un área bajo la curva de concentración (que corresponde a la extensión de la exposición sistémica) durante el intervalo de administración ($AUC_{0-\tau}$) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 111.000 ng·h/ml. En otras realizaciones ilustrativas, el acetato de eslicarbazepina se puede

5 administrar a un paciente en una cantidad que da como resultado una $AUC_{0-\tau}$ de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 240.000 ng·h/ml o mayor de aproximadamente 375.000 ng·h/ml, respectivamente. En otros ejemplos, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar a un paciente en una cantidad que da como resultado una $AUC_{0-\tau}$ de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 595.000 ng·h/ml, más de aproximadamente 790.000 ng·h/ml, o más.

10 Por ejemplo, una dosis de una vez al día de aproximadamente 400 mg puede administrarse resultando en un área bajo la curva de concentración (que corresponde a la extensión de la exposición sistémica) durante el intervalo de administración ($AUC_{0-\tau}$) de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 111.000 ng·h/ml. En otras realizaciones ilustrativas, una dosis una vez al día de aproximadamente 800 mg o aproximadamente 1.200 mg puede administrarse resultando en una $AUC_{0-\tau}$ de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 240.000 ng·h/ml o mayor de aproximadamente 375.000 ng·h/ml, respectivamente. En otros ejemplos, el acetato de eslicarbazepina se puede administrar en una dosis una vez al día mayor de aproximadamente 1.200 mg, tal como aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 2.400 mg, o más, para dar lugar a la respectiva $AUC_{0-\tau}$ de eslicarbazepina mayor de
15 aproximadamente 595.000 ng·h/ml, mayor de aproximadamente 790.000 ng·h/ml, o más.

20 En una realización ilustrativa de la presente divulgación, una dosis una vez al día se puede administrar en una dosis que comprende al menos aproximadamente 400 mg de acetato de eslicarbazepina. En otra realización ilustrativa, una dosis una vez al día se puede administrar en una dosis que comprende una cantidad de acetato de eslicarbazepina que varía desde aproximadamente 800 mg hasta aproximadamente 1.200 mg. En otras realizaciones ilustrativas, una dosis una vez al día se puede administrar en una dosis que comprende una cantidad de eslicarbazepina mayor de aproximadamente 1.200 mg, tal como aproximadamente 1.800 mg, aproximadamente 2.400 mg, o más.

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

30 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona una composición farmacéutica de dosis unitaria que comprende aproximadamente 400 a 1.200 mg de acetato de eslicarbazepina, siendo dicha forma de administración unitaria adecuada para la administración oral para el tratamiento de las enfermedades mencionadas anteriormente, excepto la epilepsia, hasta un máximo de 1.200 mg por día.

35 El término "aproximadamente" tal como se utiliza en la presente memoria, se entiende que significa que el número modificado por el término puede considerarse una aproximación que puede variar dependiendo de las propiedades deseadas o el efecto buscado por la aplicación particular y, por lo tanto, debe ser considerado que abarca la gama que un experto en la técnica entendería para lograr las propiedades o el efecto deseado o señalado.

40 Un "método de tratamiento" como se describe en la presente memoria 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 trastorno que se va a tratar, o de sus síntomas.

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

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

55 Todas las cantidades eficaces como se describe en la presente memoria pueden variar de acuerdo a varios factores bien conocidos y entendidos, tales como, por ejemplo, el trastorno que se va a tratar y las características fisiológicas del paciente que está siendo tratado. Por consiguiente, la cantidad eficaz estará bien dentro de la capacidad de un experto en la técnica en realizar la determinación.

Materiales del estudio y métodos

60 Lo siguiente demuestra, como un ejemplo de la presente divulgación, la determinación y la administración de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina para tratar la epilepsia en pacientes en necesidad del mismo. La cantidad eficaz de una composición farmacéutica para tratar otras enfermedades y/o trastornos sería determinable por un experto en la técnica basándose en las técnicas y los conceptos descritos en la presente memoria y conocidos en la técnica.

65

Los efectos del acetato de eslicarbazepina en los seres humanos se estudiaron en al menos los siguientes estudios clínicos. En el primer estudio, un estudio exploratorio terapéutico controlado con placebo, se comparó la administración una vez al día y dos veces al día en pacientes epilépticos resistentes al tratamiento farmacológico antiepiléptico estándar. 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 de 450 mg de acetato de eslicarbazepina. En el tercer estudio, los sujetos sanos recibieron dosis orales únicas de acetato de eslicarbazepina que van desde 20 mg hasta 2.400 mg y dosis orales repetidas una vez al día (o.d) que van desde 400 mg hasta 2.400 mg de acetato de eslicarbazepina.

Se demostró la bioequivalencia de los comprimidos y las suspensiones orales en un estudio de biodisponibilidad relativa.

Estudio en pacientes epilépticos

Este ensayo clínico fue un estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo, realizado en 20 centros en Croacia, República Checa, Alemania, Lituania y Polonia. Los objetivos declarados del estudio fueron evaluar la eficacia y seguridad de BIA 2-093 como terapia adyuvante en pacientes con epilepsia parcial resistente. En total, 143 pacientes de edades comprendidas entre 18 y 65 años con al menos 4 crisis de inicio parcial al mes a pesar del tratamiento con 1 o 2 fármacos antiepilépticos (por ejemplo, fenitoína, valproato, primidona, fenobarbital, lamotrigina, gabapentina, topiramato o clonazepam) fueron asignados aleatoriamente 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 de 1 semana de reducción progresiva). Durante las primeras 4 semanas, la dosis diaria fue de 400 mg. A continuación, las dosis diarias se incrementaron hasta 800 mg (semanas 5-8) y finalmente hasta 1.200 mg (semanas 9-12). Los comprimidos con potencias de 200 mg, 400 mg y 600 de acetato de eslicarbazepina y placebo mg fueron fabricados por BIAL (S. Mamede do Coronado, Portugal) conforme a las Buenas Prácticas de Fabricación. El ensayo del plasma para determinar la concentración de BIA 2-005 se realizó con un método no quirral usando cromatografía líquida (CL) isocrática con detección de espectrometría de masas (EM) de cuadrupolo simple, como se describe en la presente memoria. Ver, por ejemplo, *Almeida I* y *Almeida II*.

Estudio en voluntarios humanos sanos

Ensayo A

Este ensayo de farmacología humana era un estudio para investigar la farmacocinética en el estado estacionario de los regímenes de una vez al día y dos veces al día de acetato de eslicarbazepina en sujetos sanos. El estudio fue de un solo centro, abierto, transversal, aleatorizado, bilateral en 12 voluntarios sanos (6 hombres y 6 mujeres), que consistía en dos períodos de tratamiento de 8 días separados por un período de lavado de 10 a 15 días. En cada uno de los períodos de tratamiento los voluntarios recibieron una dosis oral diaria de acetato de eslicarbazepina 900 mg una vez al día (o.d.) o acetato de eslicarbazepina 450 mg dos veces al día (b.i.d). Se utilizan comprimidos con una potencia de 450 mg de acetato de eslicarbazepina, fabricados por BIAL (S. Mamede do Coronado, Portugal) conforme a las buenas prácticas de fabricación.

Las muestras de sangre para los ensayos del fármaco en plasma fueron tomadas en los siguientes momentos:

Fase A:

pre-dosis y ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72 y 96 horas después de la dosis;

Fase B:

el día 5 al día 11 (inclusive): antes de la dosis diaria (para las concentraciones "mínimas" del ensayo);
día 12: pre-dosis y ½, 1, 1½, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96 y 120 horas después de la dosis.

Las muestras de sangre se extrajeron ya sea por punción venosa directa o a través de un catéter intravenoso en tubos de heparina de litio y se centrifugaron a aproximadamente 1.500 g durante 10 minutos a 4 °C. El plasma resultante se separó en 2 alícuotas iguales de 1 ml y se almacenó a -20 °C hasta el momento del análisis.

Las concentraciones plasmáticas de acetato de eslicarbazepina, eslicarbazepina y R-licarbazepina se determinaron utilizando cromatografía líquida (CL) isocrática con detección de espectrometría de masas (EM) de cuadrupolo simple.

El método consistió en 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 1.800 rpm, antes de la análisis) en un tubo de polipropileno. Después de mezclar con vórtice durante 10 segundos, la mezcla se transfirió a una placa de extracción en fase sólida de 96 pocillos Schleicher and Schuell C18/100 mg. Cada pocillo se acondiciona previamente con 800 µl de metanol, seguido por 800 µl de acetonitrilo y 800 µl de acetonitrilo:agua (3:97, v: v) antes

- de la aplicación del volumen total de la muestra. A continuación, cada tubo de polipropileno se lavó con 500 μ l de acetonitrilo: agua (3:97, v: v) y los lavados se transfirieron al respectivo pocillo. Los compuestos se eluyeron en una placa de recogida con 750 μ l de acetonitrilo y el extracto se evaporó a sequedad en atmósfera de nitrógeno libre de oxígeno, a 40 °C. Todas las manipulaciones para la extracción en fase sólida se llevaron a cabo usando el sistema
- 5 Tomtec QUADRA 96® Modelo 320 y se aplicó un vacío en cada etapa de elución. El extracto final se reconstituyó en 100 μ l de agua:metanol (90:10, v:v) y se mezcló. A continuación, la placa de recogida se centrifugó a aproximadamente 3.000 rpm (aproximadamente a 4 °C, durante aproximadamente 10 minutos) antes del análisis. Una parte alícuota del extracto final (10 μ l) se inyectó en el sistema de CL-EM.
- 10 El sistema de CL-EM utilizado en el análisis consistió en una microbomba Perkin Elmer serie 200, un muestreador automático Perkin Elmer serie 200 y un espectrómetro de masas de un cuadrupolo 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 μ m), una columna de guarda LiChroCART 4-4 ChiraDex (β -ciclodextrina, 5 μ m), un calentador Jones Chromatography 7.971 a 50 °C, una fase móvil A (acetato sódico 0,2 mM, ac) y una fase móvil B
- 15 (acetato sódico 0,2 mM, MeOH). El detector de EM se hizo funcionar en modo de ion positivo con transiciones de masas para BIA 2-093, eslicarbazepina, R-licarbazepina y el patrón interno de 319,16 amu (200 ms), 277,08 amu (200 ms), 277,08 amu (200 ms) y 261.05 amu (200 ms), respectivamente. El límite de cuantificación del ensayo fue de 10 ng/ml de acetato de eslicarbazepina y 100 ng/ml para la eslicarbazepina y R-licarbazepina.
- 20 El acetato de eslicarbazepina, (S)-(-)-10-acetoxi-10,11-dihidro-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida; eslicarbazepina, (S)-(+)-10,11-dihidro-10-hidroxi-5H-dibenz/b,f/azepina-5-carboxamida y 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 derivaron del análisis no compartimental utilizando WinNonlin (Versión 4.0, Pharsight Corporation, Mountain View, California). Los siguientes parámetros se derivaron, en su caso, a partir de los perfiles de concentración plasmática-tiempo individuales; concentración plasmática máxima (C_{max}) observada; tiempo de aparición de C_{max} (t_{max}); área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo (AUC) desde el tiempo cero hasta el último tiempo de muestreo (t) en el que las concentraciones estaban en o por encima del límite de cuantificación (AUC_{0-t}) calculada por la regla trapezoidal lineal; AUC durante el intervalo de administración (AUC_{τ}), es decir, 24 horas y 12 horas en el grupo una vez al día y dos veces al día, respectivamente; AUC desde el tiempo cero hasta el infinito ($AUC_{0-\infty}$), calculada a partir del $AUC_{0-t} + (C_{\text{última}}/\lambda_z)$, donde $C_{\text{última}}$ es la última concentración cuantificable; constante de velocidad terminal aparente (λ_z) calculada por regresión log-lineal del
- 30 segmento terminal de la curva concentración plasmática frente al tiempo; la semivida media terminal aparente ($t_{1/2}$) calculada a partir de $\ln 2/\lambda_z$.
- 35 Se usaron tiempos de muestreo reales para el análisis farmacocinético. Cuando una AUC se extrapolaba hasta el infinito, se evaluó el porcentaje del área extrapolada a la superficie total; si era mayor de 20 %, el valor AUC se marcaba como poco fiable. Las concentraciones plasmáticas por debajo del límite de cuantificación del ensayo (DLC) se tomaron como cero para todos los cálculos. Todos los cálculos se realizaron utilizando datos en bruto. Los valores para t_{max} se mostraron como los tiempos nominales.
- 40 Se presentaron los estadísticos resumen para cada grupo y los momentos de recogida de muestras, según el caso, utilizando la media geométrica, la media aritmética, la desviación estándar (DE), el coeficiente de variación (CV), mediana, mínima y máxima. Las comparaciones entre los grupos de edad avanzada en comparación con los jóvenes para los datos de dosis única y de dosis múltiples se basaron en el análisis de la varianza (ANOVA unilateral) de los parámetros C_{max} , AUC_{τ} y $AUC_{0-\infty}$ transformados logarítmicamente. Se realizó una comparación de t_{max} entre los grupos de edad asumiendo un enfoque no paramétrico utilizando la prueba de rangos con signos de
- 45 Wilcoxon. Además, se estimaron las diferencias en los parámetros transformados logarítmicamente (C_{max} , AUC_{τ} y $AUC_{0-\infty}$) y sus intervalos de confianza del 95 % asociados (IC del 95 %) entre los grupos de edad para adoptar la forma de relaciones a una escala lineal. Se dieron los valores de la mediana y las diferencias de t_{max} entre grupos de edad y el IC del 95 %. Todas las pruebas de significación se realizaron en el nivel de $p = 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SAS (versión 8.2, SAS Institute Inc, Cary, NC).
- 50
- 55 *Ensayo B*
- Este ensayo de farmacología humana era un estudio para determinar la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina tras la administración de dosis únicas y repetidas. El estudio integró los resultados de tres ensayos
- 60 doble ciego, aleatorizados, controlados con placebo. Para medir la farmacocinética del acetato de eslicarbazepina tras la administración de dosis únicas, se administraron dosis únicas orales de acetato de eslicarbazepina que van desde 20 mg hasta 2.400 mg a sujetos varones jóvenes sanos (6 sujetos por dosis). La farmacocinética del acetato de eslicarbazepina tras la administración de dosis repetidas se midió mediante la administración de dosis orales repetidas que van desde 400 mg hasta 2.400 mg de acetato de eslicarbazepina a sujetos varones jóvenes sanos (6
- 65 sujetos por dosis) durante un período de 8 días. Los métodos de ensayo analíticos y los procedimientos experimentales fueron similares a los descritos para el *Ensayo A* anterior.

Resultados del estudio

Estudio en pacientes epilépticos

5 *Características basales*

En el momento basal, los grupos de tratamiento eran homogéneos en cuanto a edad, altura, peso e índice de masa corporal. Los 143 pacientes eran caucásicos. Respecto al sexo, hubo relativamente más mujeres pacientes en el grupo de dos veces al día que en los grupos una vez al día y placebo (65,2 %, 56,0 % y 57,4 %, respectivamente); esta diferencia no afectó significativamente a los resultados. No se observaron diferencias significativas en el número de medicamentos antiepilépticos utilizados: respectivamente 30,0 %, 34,8 % y 29,8 % de los pacientes en los grupos una vez al día, dos veces al día y de placebo fueron tratados con 1 antiepiléptico; el resto de los pacientes fueron tratados con 2 antiepilépticos. Los antiepilépticos concomitantes más frecuentemente utilizados fueron ácido valproico (68,0 %, 60,9 % y 66,0 % de los pacientes en los grupos 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 el momento basal, la duración media de la epilepsia fue de 16,7, 19,5 y 20,0 años en los grupos una vez al día, dos veces al día, y placebo, respectivamente. Con respecto a la frecuencia del tipo de convulsiones, IA parcial simple, IB parcial compleja e IC parcial que evoluciona a generalizada secundariamente estaban presentes en, respectivamente, 34,0 %, 72,0 % y 80,0 %, en el grupo de una vez al día; 37,0 %, 71,7 % y 80,4 %, en el grupo dos veces al día y 27,7 %, 80,9 % y 72,3 %, en el grupo de placebo. La media del número total de convulsiones por mes antes del estudio fue de 14,1, 13,6 y 11,8, en los grupos una vez al día, dos veces al día, y placebo, respectivamente.

25 *Resultados de eficacia*

La proporción de pacientes con una reducción del 50 % o más en la frecuencia de convulsiones en el período de tratamiento en comparación con el período basal en la población por intención de tratar (IdT) (n = 143) fue el criterio de valoración principal de eficacia. A la dosis de 1.200 mg/día (semanas 9-12), la proporción de respondedores en el grupo de una vez al día (54 %) fue significativamente mayor (p = 0,008) que en el grupo placebo (28 %). La proporción de respondedores en el grupo una vez al día (54 %) también fue mayor en el grupo de dos veces al día (41 %). A la dosis de 800 mg/día (semanas 5-8), la proporción de respondedores 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 dosis, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos dos veces al día y el placebo.

Los objetivos secundarios incluyen la reducción en la frecuencia total de las convulsiones, la proporción de pacientes sin convulsiones, la distribución de los encuestados, la comparación entre los regímenes una vez al día y dos veces al día y la evaluación global del investigador y del paciente.

El mayor descenso en el número de convulsiones se logró con las dosis 1.200 mg y 800 mg una vez al día y los resultados con el grupo una vez al día eran mejores que el obtenido en el grupo de dos veces al día (Figura 1). Para todas las dosis (400 mg, 800 mg y 1.200 mg), los pacientes que recibieron dosis una vez al día de acetato de eslicarbazepina tenían una reducción sustancialmente mayor en el número de convulsiones en comparación con los pacientes en los grupos dos veces al día y placebo.

El número de convulsiones en pacientes que recibieron 1.200 mg y 800 mg de dosis una vez al día de acetato de eslicarbazepina se redujo en un 59,5 % y 55,8 %, respectivamente. En comparación, las convulsiones en los pacientes que recibieron dosis de 1.200 mg y 800 mg dos veces al día se redujeron en un 47,5 % y 38,1 %, respectivamente. Los pacientes que recibieron una dosis de 400 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina experimentaron una reducción del 38,9 % en el número de convulsiones, casi el doble de la reducción de las convulsiones observadas en los pacientes que recibieron dosis de 400 mg dos veces al día de acetato de eslicarbazepina (20,2 %).

Al final de la fase de tratamiento de 12 semanas, el 27,9 % de los pacientes en el grupo de administración una vez al día no sufrieron convulsiones.

Además, la evaluación de la eficacia por el investigador (CGI-Impresión Clínica Global) y de aceptabilidad por el paciente fue calificada la mejor en el grupo de una vez al día.

60 *Resultados farmacocinéticos*

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

concentraciones medias plasmáticas mínimas de BIA 2-005 se muestran en la Tabla 1. Como se muestra en la Figura 2, no hay diferencias significativas en los valores mínimos (pre-dosis) de BIA 2-005 entre los grupos una vez al día y dos veces al día.

5 **Tabla 1:** Concentraciones plasmáticas mínimas de BIA 2-005 tras la 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		1.200 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)

Resultados expresados como medias aritméticas con las correspondientes desviaciones estándar (DE) entre paréntesis.

El número relativamente pequeño de pacientes a los que se administra fenitoína, primidona, fenobarbital, gabapentina, clonazepam excluía la caracterización apropiada del eventual efecto del acetato de eslicarbazepina en el comportamiento farmacocinético de estos fármacos antiepilépticos concomitantes. Para valproato, lamotrigina y topiramato, el número de pacientes también era pequeño, aunque se realizó un análisis exploratorio del efecto del acetato de eslicarbazepina sobre los valores mínimos en sangre a través de estos antiepilépticos concomitantes. Las concentraciones séricas mínimas promedio de valproato no se modificaron significativamente por la administración concomitante de acetato de eslicarbazepina una vez al día (7,0 %; IC del 95 %: -7,6, 36,2) o dos veces al día (6,3 %; IC del 95 %: -7,5, 20,1). En el grupo de placebo, se observó un aumento significativo en las concentraciones séricas de valproato (25,4 %; IC del 95 %: 5,1, 45,8). Con respecto a la lamotrigina, sus concentraciones séricas no se modificaron significativamente cuando se añadía a la terapia con acetato de eslicarbazepina una vez al día (-10,0 %; IC del 95 %: -46,2, 26,2) o placebo (12,6 %; IC del 95 %: -12,6, 37,8). Con el acetato de eslicarbazepina dos veces al día, las concentraciones séricas de lamotrigina disminuyeron significativamente (-46,7 %; IC del 95 %: -69,7; -23,8). Con respecto al topiramato, sus concentraciones séricas no se modificaron significativamente cuando se añadía acetato de eslicarbazepina una vez al día (-15,2 %; IC del 95 %: -34,8, 4,4) a la terapia. Con acetato de eslicarbazepina dos veces al día, las concentraciones séricas de topiramato disminuían significativamente (-32,4 %; IC del 95 %: -49,5; -15,3). Un experto en la técnica sabrá si un cambio en las concentraciones séricas es significativo.

25 **Estudios en voluntarios humanos sanos**

Ensayo A

30 *Resultados farmacocinéticos*

Se demostró que el acetato de eslicarbazepina se metabolizaba ampliamente en eslicarbazepina y, en menor medida, en R-licarbazepina. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de eslicarbazepina se alcanzaron 4 a 5 días después de la administración en ambos grupos.

Después de la última dosis, en el grupo de una vez al día, la media de la C_{max} de eslicarbazepina y R-licarbazepina fue, respectivamente, 22.210 ng/ml y 674 ng/ml y se produjo a las (mediana de t_{max}) 2,45 horas y 9,42 horas después de la dosis, respectivamente. La media del AUC_{0-t} de eslicarbazepina y R-licarbazepina era 381,601 ng·h/ml y 19.600 ng·h/ml, respectivamente. En el grupo dos veces al día, la media de C_{max} de eslicarbazepina y R-licarbazepina era 16.667 ng/ml y 718 ng/ml, respectivamente y se produjo a las (mediana de t_{max}) 2,09 horas y 6,40 horas después de la dosis, respectivamente. La media del AUC_{0-t} de eslicarbazepina y R-licarbazepina era 283.014 ng·h/ml y 19.661 ng·h/ml, respectivamente. Tras la administración múltiple de acetato de eslicarbazepina durante 8 días, eslicarbazepina ha demostrado ser el principal metabolito, lo que representa aproximadamente el 95 % y el 96 % de la exposición total sistémica al fármaco (según la evaluación de las AUC_{0-24}) en los sujetos una vez al día y dos veces al día, respectivamente. Las tablas 2 y 3 muestran los parámetros farmacocinéticos de la eslicarbazepina y la R-licarbazepina en los grupos una vez al día y dos veces al día después de la última dosis de acetato de eslicarbazepina. La exposición total de voluntarios sanos a eslicarbazepina en el grupo una vez al día fue inesperadamente al menos 26 % mayor que en el grupo dos veces al día.

50 **Tabla 2:** Media de los parámetros farmacocinéticos 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)	$AUC_{0-\tau}$ (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
DE	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
DE	184	6,48	6763	3187	7144	3,41

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

Tabla 3: Media de los parámetros farmacocinéticos 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-τ} (ng·h/ml)	AUC _{0-∞} (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
DE	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
DE	184	3,06	6049	2083	7150	4,09

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

5

Ensayo B

Resultados farmacocinéticos

10 Como en el *Ensayo A*, el acetato de eslicarbazepina se metaboliza ampliamente en eslicarbazepina y, en menor medida, en R-licarbazepina. Las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario de eslicarbazepina se alcanzan a los 4 a 5 días de la administración una vez al día.

15 Después de la última dosis, en el grupo de dosis una vez al día repetida, la media de C_{max} de eslicarbazepina variaba desde 8.800 ng/ml · (coeficiente de variación, CV 16,0 %) para las dosis de 400 mg de acetato de eslicarbazepina hasta 56.500 ng/ml · (CV 20,0 %) para las dosis de 2.400 mg de acetato de eslicarbazepina. La concentración plasmática máxima para todas las dosis se alcanzó a las (mediana t_{max}) 2 horas a 3,5 horas. La media del área bajo la curva de concentración para el intervalo de administración de 24 horas, AUC_{0-24h}, varió desde 126.300 ng/ml para las dosis de 400 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina hasta 905.900 ng/ml para las dosis de 2.400 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina. Las Tablas 4 y 5 muestran los parámetros farmacocinéticos de eslicarbazepina y R-licarbazepina tras la dosis única del acetato de eslicarbazepina y los parámetros farmacocinéticos tras la última de las dosis repetidas de acetato de eslicarbazepina.

20

Tabla 4: Media de los parámetros farmacocinéticos de eslicarbazepina y R-licarbazepina después de dosis únicas de acetato de eslicarbazepina n = 6 sujetos por grupo de dosis).

25

Dosis	Media de C _{max} ng/ml (%CV)	Mediana de T _{max} h (intervalo)	Media del AUC _{0-24 h} ng·h/ml (%CV)	Media de t _{1/2} aparente 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)
1.200 mg	18.600 (16,3)	4 (2-6)	285.700 (16,7)	16,5 (6,8)
1.800 mg	34.600 (16,3)	3,5 (3-6)	507.600 (17,0)	11,8 (11,7)
2.400 mg	35.900 (42,6)	3 (1,5-6)	445,6 (26,1)	11,1 (21,1)

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

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

Dosis	Media de C _{max} ng/ml (%CV)	Mediana de C _{max} h (intervalo)	Media del AUC _{0-24 h} ng·h/ml (%CV)	Media de t _{1/2} aparente 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)
1.200 mg o.d.	25.500 (10,8)	3 (0,5-6)	423.000 (10,9)	13,1 (20,1)
1.800 mg o.d.	47.700 (23,3)	2 (0,5-4)	740.300 (19,6)	11,3 (28,8)
2.400 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 plasmática máxima; $AUC_{0-24 h}$ = área bajo la curva de concentración plasmática-tiempo durante 24 h; t_{max} = tiempo hasta C_{max} ; $t_{1/2}$ = semivida de eliminación

Discusión del estudio

- 5 Se observó que la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina era más eficaz que la misma dosis total dividida en dosis dos veces al día, y es claramente más eficaz en la reducción de los ataques epilépticos que el placebo. Dosis de 800 mg y 1.200 mg una vez al día de acetato de eslicarbazepina demostraron ser notablemente más eficaces en la reducción de los ataques epilépticos que las dosis dos veces al día consiguiendo la misma dosis diaria total.
- 10 Se demostró que el acetato de eslicarbazepina se metabolizaba más ampliamente en eslicarbazepina y, en menor medida, en R-licarbazepina. La eslicarbazepina representaba entre el 95 % y el 98 % de la exposición sistémica total al fármaco (según la evaluación de las AUC_{0-t} , es decir, las AUC durante el intervalo de administración) y, por lo tanto, se cree que es el principal responsable de la actividad farmacológica después de la administración de acetato de eslicarbazepina. Se observó que las concentraciones plasmáticas del fármaco original (acetato de eslicarbazepina) estaban sistemáticamente por debajo del límite de cuantificación. Con una administración múltiple,
- 15 las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario se alcanzaron 4 a 5 días después de la administración de ambos grupos, en consonancia con una semivida efectiva del orden de unas 20 a 24 horas.
- 20 El perfil cinético de eslicarbazepina en el grupo una vez al día fue marcadamente diferente del grupo dos veces al día, observándose diferencias estadísticas para algunos de los parámetros farmacocinéticos evaluados (C_{max} , AUC_{0-t} y $AUC_{0-\infty}$) después de la administración oral múltiple del acetato de eslicarbazepina. De hecho, la exposición total de voluntarios sanos a eslicarbazepina en el grupo una vez al día fue inesperadamente al menos 26 % mayor que en el grupo dos veces al día. Este inesperado resultado está en línea con el hallazgo en pacientes epilépticos de que la administración una vez al día de acetato de eslicarbazepina era más eficaz que la misma dosis total diaria dividida
- 25 en dos dosis diarias. Aunque este resultado podría implicar una mayor eficacia clínica como resultado del aumento en la tasa (C_{max}) y la extensión (AUC) de la exposición a la eslicarbazepina, las razones de un mayor grado de exposición después de la administración una vez al día frente a la administración dos veces al día siguen sin explicación.
- 30 Además de los aspectos ilustrativos y las realizaciones descritas anteriormente, otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica mediante el estudio de la descripción anterior. Se apreciará que la invención puede ser modificada dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. El uso de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de una composición farmacéutica para el tratamiento del dolor neuropático diabético.
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 plasmática máxima observada, 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.
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 el que τ es el intervalo de administración.
- 20 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.
- 25 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.
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.
- 30 9. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el principio activo en la composición farmacéutica consiste esencialmente en acetato de eslicarbazepina.
10. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición farmacéutica se formula para administración oral.
- 35 11. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la composición farmacéutica está en forma de comprimido.
- 40 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.
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.
- 45 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 combinaciones de los mismos.

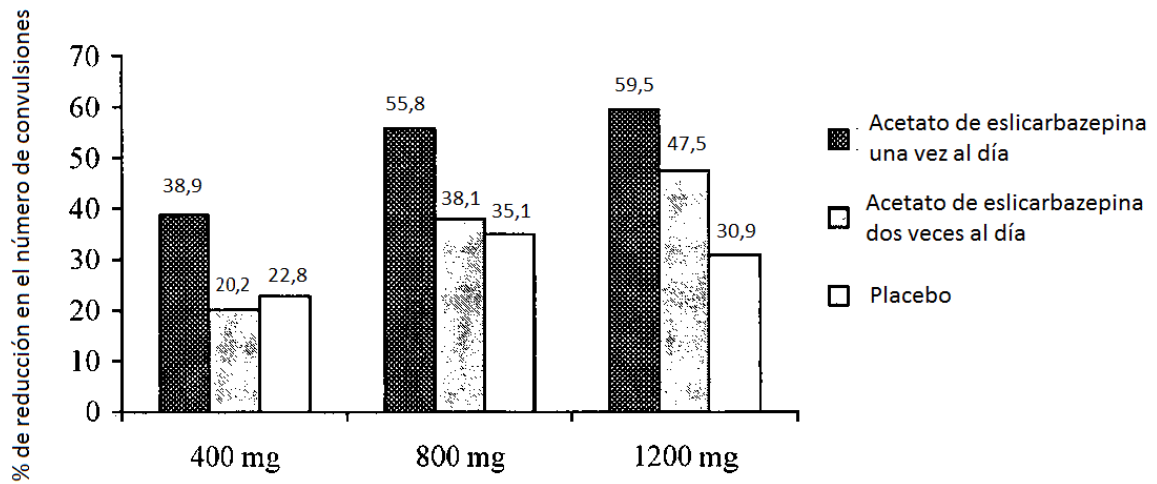


Figura 1

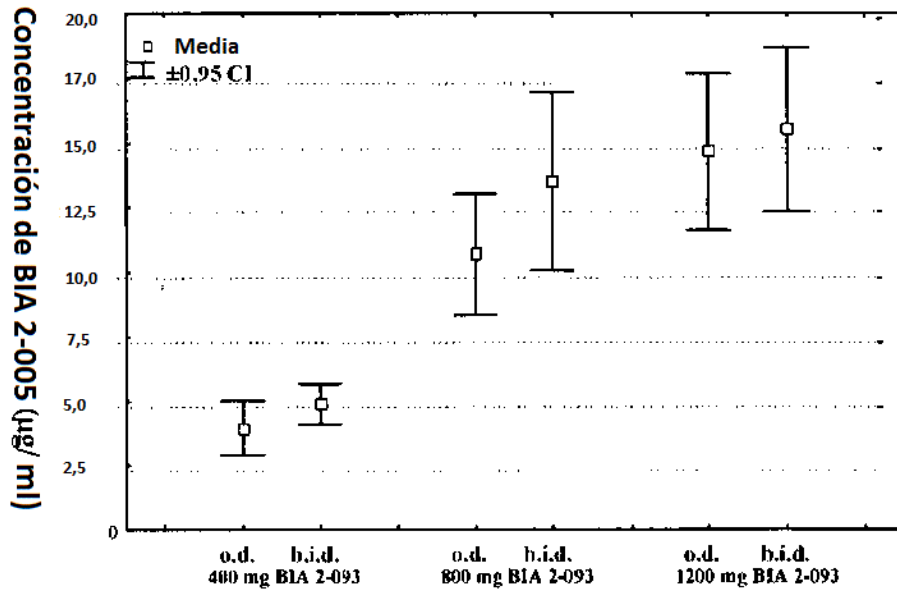


Figura 2