

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 952**

51 Int. Cl.:

A61P 25/08 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 25/18 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2008 PCT/PT2008/000002**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **24.07.2008 WO08088233**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2008 E 08705172 (8)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2121138**

54 Título: **Usos terapéuticos de eslicarbazepina**

30 Prioridad:

15.01.2007 GB 0700773

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.03.2017

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

SOARES DA SILVA, PATRÍCIO MANUEL VIEIRA
ARAÚJO

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 606 952 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

Usos terapéuticos de eslicarbazepina

La presente invención se refiere al uso terapéutico de eslicarbazepina y acetato de eslicarbazepina.

Como se usa en la memoria descriptiva, el término "acetato de eslicarbazepina" significa (S)-(-)-10-acetoxi-10, 11-dihidro-5H- dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida. También, como se usa en la presente memoria descriptiva, el término eslicarbazepina significa (S)-(+)-10, 11-dihidro-10-hidroxi-5H dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida.

Acetato de eslicarbazepina, (S)-(-)-10-acetoxi-10, 11-dihidro-5H-dibenz/b, f/azepina-5-carboxamida, es un nuevo fármaco que se está desarrollando actualmente que es útil para el tratamiento de diversas afecciones, tales como, por ejemplo, epilepsia y trastornos afectivos del cerebro, así como afección dolorosas y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y postisquémicas. Aunque químicamente relacionada con la carbamazepina y la oxcarbazepina, se cree que el acetato de eslicarbazepina evita la producción de determinados metabolitos tóxicos (tales como, por ejemplo, epóxidos) y evita la producción innecesaria de enantiómeros de diastereoisómeros de metabolitos y conjugados, sin perder actividad farmacológica (Almeida y col., 2005a; Almeida y col., 2005b; Almeida y col., 2002; Almeida y col., 2003; Almeida y col., 2004; Benes y col., 1999; Bialer y col., 2004; Soares-da-Silva, 2004). A diferencia de la oxcarbazepina, el acetato de eslicarbazepina se metaboliza casi completamente al metabolito activo eslicarbazepina (Almeida y col., 2005a; Almeida y col., 2005b).

A lo largo de la memoria descriptiva, se entenderá que el término "farmacorresistente ", y sus variaciones, se refieren a una afección donde el paciente no es sensible al tratamiento farmacéutico en absoluto; se entenderá que el término "refractario" se refiere a una afección en la que el paciente es progresivamente menos sensible a su medicación y, en el caso de epilepsia, padece de un número creciente de convulsiones; y se entenderá que el término "intratable", y sus variaciones, significa difícil de tratar o resistente al tratamiento (fármaco) y de esta manera abarca afecciones farmacorresistentes y refractarias.

La resistencia al tratamiento farmacológico (farmacorresistencia) es uno de los problemas principales en el tratamiento de la epilepsia (Löscher y col., 2004). Aproximadamente un tercio de todos los pacientes de epilepsia no llegan a estar libres de convulsiones, a pesar del tratamiento con dos o más fármacos antiepilépticos (AED) a una dosis máxima tolerada. Esta intratabilidad es incluso mayor (50-70 %) en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal (Kwan y col., 2000; Mohanraj y col., 2005; Schmidt y col., 2005; Stephen y col., 2006). Aunque las causas y mecanismos subyacentes a la farmacorresistencia no se entienden completamente, los transportadores de salida de fármacos de la familia del casete de unión (ABC) de la adenosina trifosfato (ATP) (transportadores multifármacos) pueden jugar un importante papel. La glucoproteína P (P-gp o ABCB1 o MDR1) es el transportador multifármacos más extensamente estudiado. De hecho, P-gp transporta una variedad de xenobióticos, incluyendo los AED comúnmente utilizados (Potschka y col., 2002; Potschka y col., 2001a; Potschka y col., 2001b; Rizzi y col., 2002; Sills y col., 2002).

De hecho, una hipótesis popular actual es que la expresión en exceso de los transportadores de la salida del fármaco ("multifármaco") en el endotelio capilar del cerebro inducida mediante actividades de convulsiones repetitivas disminuye la concentración de AED en el fluido intersticial del cerebro y contribuye a la resistencia al fármaco (Kwan y col., 2005; Löscher y col., 2005a; Löscher y col., 2005b; Schmidt y col., 2005). Varios estudios han mostrado que dichos transportadores de salida del fármaco, incluyendo la glucoproteína P (P-gp o MDR1) y miembros de la familia de proteínas de resistencia multifármacos (MRP), están expresados en exceso en tejido cerebral extirpado quirúrgicamente procedente de pacientes con epilepsia médicamente intratable (Kwan y col., 2005; Löscher y col., 2005a; Löscher y col., 2005b; Schmidt y col., 2005). Adicionalmente, en tejido cerebral epileptogénico procedente de pacientes con epilepsia farmacorresistente, se ha notificado una expresión en exceso de varios transportadores multifármacos, incluyendo la glucoproteína P (P-gp) y miembros de la familia de proteínas multifármaco (MRP) tales como MRP1 y MRP2 (Aronica y col., 2003; Dombrowski y col., 2001; Sisodiya y col., 2002; Tishler y col., 1995). Se ha descubierto la expresión en exceso tanto en las células endoteliales capilares cerebrales que forman la barrera hematoencefálica (BHE) y como en astrocitos y procedimientos astrocíticos, que envuelven las células endoteliales y contribuyen a la función de la BHE. En tejido cerebral epiléptico refractario (Aronica y col., 2003; Aronica y col., 2004; Marchi y col., 2004; Sisodiya y col., 2002; Tishler y col., 1995), así como en cerebro de rata epiléptico (van Vliet y col., 2004; Volk y col., 2004a; Volk y col., 2004b), P-gp está expresada en exceso en células endoteliales, neuronas, y células gliales. La expresión en exceso de P-gp, particularmente en células endoteliales, puede conducir a una extrusión aumentada de fármacos desde el cerebro a la sangre, evitando la adquisición de concentraciones de AED adecuadas en dianas terapéuticas. Debido a que los transportadores multifármacos tales como P-gp y MRP aceptan un amplio intervalo de fármacos como sustratos, la expresión en exceso de dichos transportadores de salida en la BHE sería una explicación probable de la resistencia a diversos AED en un paciente con una epilepsia intratable (Kwan y col., 2005; Löscher y col., 2005a; Löscher y col., 2005b; Schmidt y col., 2005).

Las consecuencias de una epilepsia incontrolada pueden ser graves, e incluyen una menor esperanza de vida, lesiones corporales, deterioro neuropsicológico y psiquiátrico, y discapacidad social (Sperling, 2004). La mayoría de pacientes con epilepsia refractaria son resistentes a varios, si no todos, los AED, a pesar del hecho de que estos fármacos actúan mediante diferentes mecanismos (Kwan y col., 2000; Sisodiya, 2003). Este tipo de resistencia multifármacos está en contra de las alteraciones inducidas por la epilepsia en dianas de fármacos específicos como

causa principal de la epilepsia farmacorresistente, señalando en su lugar a mecanismos no específicos y posiblemente adaptativos (Sisodiya, 2003). La epilepsia fue el primer trastorno del SNC para el que la resistencia al fármaco se asoció con una expresión potenciada de transportadores multifármacos en el cerebro (Tishler y col., 1995). La expresión de transportadores multifármacos en los pies terminales astrogiales que cubren los vasos sanguíneos que se encuentran en el tejido cerebral epileptogénico puede representar una 'segunda barrera' en estas condiciones (Abbott, 2002; Sisodiya y col., 2002). Algunos AED ampliamente utilizados, que se han hecho lipófilos para permitir su entrada en el cerebro, son sustratos de P-gp o MRP en la BHE (Potschka y col., 2002; Potschka y col., 2001a; Potschka y col., 2003; Potschka y col., 2001b; Rizzi y col., 2002; Schinkel y col., 1996; Sills y col., 2002; Tishler y col., 1995). Como resultado, la captación de estos fármacos por el cerebro puede estar aumentada por la inactivación o el bloqueo de P-gp. La expresión en exceso de estos transportadores en tejido epileptogénico es probable, por tanto, que reduzca la cantidad de fármaco que alcanza las neuronas epilépticas. Esta es una explicación plausible para la resistencia multifármacos en la epilepsia (Sisodiya, 2003).

Aunque la hipótesis del transportador multifármacos de epilepsia intratable es biológicamente plausible, no se ha demostrado (Löscher y col., 2004; Sisodiya, 2003). A pesar del hecho de que se ha mostrado la expresión elevada de P-gp en tejido cerebral epileptogénico de pacientes con epilepsia intratable, se carece de controles adecuados, ya que es imposible comparar este tejido directamente con tejido de pacientes que responden bien al tratamiento con AED (debido a que estos pacientes no tiene que someterse a la extirpación quirúrgica del foci epileptogénico) En consecuencia, no está claro si la expresión aumentada de P-gp en pacientes con epilepsia resistente a fármacos es una causa de la farmacorresistencia o simplemente un resultado de convulsiones no controladas -o un epifenómeno que se produce en tejido cerebral epiléptico independientemente de la respuesta del fármaco. Como prueba de principio directa, debe establecerse si los inhibidores de P-gp contrarrestan la resistencia multifármaco en la epilepsia. En línea con esta sugerencia, Summers y col. (Summers y col., 2004) han notificado recientemente que el tratamiento combinado con verapamilo y los AED mejoró mucho el control de las convulsiones globales y la calidad subjetiva de la vida en un paciente con epilepsia intratable. El verapamilo es un bloqueante del canal de calcio transportado por P-gp que bloquea competitivamente el transporte de otros sustratos por P-gp (Schinkel y col., 2003). Debido a su eficaz transporte de salida por P-gp en la BHE, verapamilo por sí mismo no penetra en el cerebro (Kortekaas y col., 2005), de tal manera que el control de las convulsiones mejorado observado experimental y clínicamente en respuesta a la administración simultánea de verapamilo y AED no es secundaria al efecto bloqueante del canal de calcio de verapamilo. Tras los resultados clínicos prometedores del tratamiento combinado con verapamilo y AED (Summers y col., 2004), Summers y col. siguieron ensayando combinaciones de AED y verapamilo en otros pacientes con epilepsia resistente a fármacos, de nuevo con un resultado favorable (para los detalles véase (Löscher y col., 2005a)).

Se ha utilizado oxcarbazepina tanto en monoterapia como en terapia auxiliar en pacientes con convulsiones iniciales parciales con o sin generalización secundaria (May y col., 2003; Schmidt y col., 2001; Shorvon, 2000; Tartara y col., 1993). Oxcarbazepina experimenta una rápida reducción de 10-ceto en una mezcla de S-licarbazepina y R-licarbazepina, la mezcla racémica que por lo general se conoce como licarbazepina (10-hidroxi-10, 11-dihidrocarbazepina, 10-OHCBZ, o MHD) (Faigle y col., 1990; Feldmann y col., 1978; Feldmann y col., 1981; Flesch y col., 1992; Schutz y col., 1986; Volosov y col., 1999).

Recientemente, se ha sugerido que licarbazepina (10-OFICBZ) no cruza la barrera hematoencefálica por simple difusión, concretamente siendo un sustrato de P-gp. De hecho, se ha descubierto que el nivel de expresión de MDR1 estaba inversamente correlacionado con una concentración de 10-OFICBZ en el tejido epiléptico (Marchi y col., 2005). Se concluyó que P-gp juega un papel en la resistencia a oxcarbazepina determinando el alcance de concentraciones insuficientes de su metabolito activo en las dianas neuronales (Marchi y col., 2005). En ratas, que no convierten oxcarbazepina en licarbazepina (10-OFICBZ), la administración simultánea del inhibidor de P-gp con verapamilo potenció significativamente la actividad anticonvulsiva de oxcarbazepina en el modelo de convulsiones de pilocarpina (Clinkers R. y col., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Experimental Therapeutics, 2005, 314(2), 725). Sin embargo, queda por determinar si P-gp o MRP están dotados de la misma afinidad idéntica por S-licarbazepina y R-licarbazepina.

Maia, J y col. Epilepsia, 2005, 46(6), 283 divulga estudios emprendidos para valorar el efecto de acetato de eslicarbazepina en la farmacocinética en estado estacionario de digoxina en sujetos sanos. Los inventores han descubierto ahora de forma inesperada que S-licarbazepina no es un sustrato de la glucoproteína (P-gp) o proteínas multirresistentes (MRP). Este descubrimiento ofrece oportunidades para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente, y otras afecciones.

Los inventores han descubierto también de forma inesperada una exposición cerebral potenciada a S-licarbazepina frente a la conferida por R-licarbazepina. La penetración en el cerebro potenciada de S-licarbazepina estuvo correlacionada positivamente con la eficacia potenciada de S-licarbazepina frente a R-licarbazepina en modelos experimentales de epileptogénesis (activación propagada a través de la córnea) y dolor.

Los inventores han descubierto también, de forma inesperada, que los inhibidores de P-gp o MRP no interfieren con la penetración en el cerebro del principal metabolito activo de acetato de eslicarbazepina, S-licarbazepina, un descubrimiento que ofrece oportunidades para el tratamiento de la epilepsia farmacorresistente con acetato de eslicarbazepina.

- Debido al inesperado potencial de la eslicarbazepina, el principal metabolito activo de acetato de eslicarbazepina, que no sirve como sustrato para bombas de salida tales como P-gp y MRP, y por tanto, no requiere la administración auxiliar de un inhibidor de P-gp o MRP, se considera que estos compuestos ofrecen ventajas sobre otros AED para la gestión clínica de pacientes que padecen epilepsia difícil de tratar, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotrices, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia.
- De acuerdo con un aspecto de la divulgación se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de un medicamento para tratar una afección seleccionada entre epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotrices, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia en circunstancias donde el uso de un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multirresistentes afectaría adversamente al sujeto que se está tratando.
- Por ejemplo, la administración del inhibidor de la glucoproteína P, verapamilo, afecta adversamente a sujetos que padecen una cardiopatía. De esta manera, la administración de eslicarbazepina o acetato de eslicarbazepina a un paciente que padece una cardiopatía, y que padece también de una o más afecciones seleccionadas mencionadas anteriormente, permite tratar eficazmente a la afección o afecciones seleccionadas sin necesidad de administrar un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multirresistentes.
- Los ejemplos de cardiopatías que están adversamente afectadas por la administración de verapamilo incluyen: Bradicardia; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardiaca; síndrome de Wolff-Parkinson-White; pacientes que utilizan tratamiento con beta-bloqueantes.
- Las contraindicaciones para la ciclosporina incluyen, pero no de forma limitativa a: pacientes hipersensibles a ciclosporina, hipertensión descontrolada, lesiones de la piel premalignas o neoplasias malignas actuales, viruela aviar y herpes zoster, insuficiencia renal o hepática, pacientes que padecen de cualquier tipo de infección bacteriana o vírica.
- Las contraindicaciones para probenecid incluyen, pero no de forma limitativa: hipersensibilidad a probenecid o colchicina, pacientes menores de 2 años de edad, discrasias sanguíneas, piedras en los riñones de ácido úrico.
- De esta manera, la administración de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina a un paciente que padece de una de las afecciones contraindicadas o que se encuentra en una de las categorías contraindicadas relacionadas anteriormente, y que padece también de uno o más de epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotrices, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia, permite tratar eficazmente esta última afección o afecciones sin necesidad de administrar un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multirresistentes.
- De acuerdo con un aspecto de la divulgación se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de un medicamento para tratar una afección resistente a fármacos seleccionada entre epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotrices, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia, en el que el paciente que se va a tratar padece una afección que requiere la administración de un fármaco que reacciona adversamente con un inhibidor de P-gp o un inhibidor de MRP.
- Los ejemplos de inhibidores de la glucoproteína P y los inhibidores de proteínas multirresistentes incluyen: ciclosporina, verapamilo, valsopodar, biricodar, probenecid, elacridar, tariquidar XR9576, zosuquidar LY335979, laniquidar R101933, ONT-093.
- De acuerdo con la invención se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de un medicamento para tratar una afección de epilepsia intratable en circunstancias donde el paciente que se va a tratar se ha tratado anteriormente de epilepsia con un medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de proteínas multirresistentes.
- Preferentemente la afección intratable se produce, al menos en parte, por una expresión en exceso de P-gp o MRP.
- Preferentemente, el estado intratable de la afección se debe, al menos en parte, a una expresión en exceso de P-gp o MRP.
- Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.

En una realización alternativa, el estado intratable de la afección se debe a que el paciente es resistente al tratamiento con un agente farmacéutico que no es un sustrato para P-gp o MRP.

Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.

5 En los anteriores aspectos de la invención, preferentemente la eslicarbazepina o el acetato de eslicarbazepina se administran como monoterapia para tratar dicha afección. Preferentemente la eslicarbazepina o el acetato de eslicarbazepina se administra en ausencia de un inhibidor de la glucoproteína P, tal como verapamilo, o un inhibidor de proteínas multirresistentes, tal como probenecid.

10 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina, en combinación con un segundo fármaco que reacciona adversamente con un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multirresistentes, en la fabricación de un medicamento para tratar una afección seleccionada entre epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotores, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia.

15 El segundo fármaco puede ser un fármaco para el tratamiento de bradicardia; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardiaca; o síndrome de Wolff-Parkinson-White; hipertensión descontrolada; lesiones de la piel premalignas o neoplasias malignas actuales; viruela aviar y herpes zoster; insuficiencia renal o hepática; cualquier tipo de infección bacteriana o vírica; discrasias sanguíneas; o piedras en los riñones de ácido úrico.

La afección puede ser una afección intratable.

20 Preferentemente la afección intratable se produce, al menos en parte, por una expresión en exceso de P-gp o MRP.

Preferentemente, el estado intratable de la afección se debe, al menos en parte, a una expresión en exceso de P-gp o MRP.

Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.

Preferentemente, la afección intratable es una afección refractaria.

25 En una realización alternativa, el estado intratable de la afección se debe a que el paciente es resistente al tratamiento con un agente farmacéutico que no es un sustrato para P-gp o MRP.

Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.

Preferentemente, la afección intratable es una afección refractaria.

30 Preferentemente la eslicarbazepina o el acetato de eslicarbazepina y el segundo fármaco se administran en ausencia de un inhibidor de la glucoproteína P, tal como verapamilo, o un inhibidor de proteínas multirresistentes, tal como probenecid.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina, en combinación con un fármaco para tratar una afección cardiaca, en la fabricación de un medicamento para tratar dicha afección cardiaca

35 y una afección adicional seleccionada entre epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotores, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia.

40 El fármaco para tratar las afecciones cardiacas puede ser un fármaco para el tratamiento de bradicardia; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardiaca; o síndrome de Wolff-Parkinson-White.

45 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación se proporciona el uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina, en combinación con un fármaco para tratar una o más de las siguientes afecciones: hipertensión descontrolada, lesiones de la piel premalignas o neoplasias malignas actuales, viruela aviar y herpes zoster, insuficiencia renal o hepática, cualquier tipo de infección bacteriana/vírica, discrasias sanguíneas, y piedras en los riñones de ácido úrico,

50 en la fabricación de un medicamento para tratar dicha afección y una afección adicional seleccionada entre epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotores, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia.

- 5 La epilepsia, trastornos del sistema nervioso central y periférico, trastornos afectivos, trastornos esquizoafectivos, trastornos bipolares, trastornos de atención, trastornos de la ansiedad, dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático, trastornos sensorimotrices, trastornos vestibulares, y alteraciones de la función nerviosa en enfermedades degenerativas y posteriores a isquemia, pueden ser intratables, cuyo estado intratable puede estar producido por la expresión en exceso de P-gp y/o MRP.
- Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.
- Preferentemente, la afección intratable es una afección refractaria.
- En una realización alternativa, el estado intratable de la afección se debe a que el paciente es resistente al tratamiento con un agente farmacéutico que no es un sustrato para P-gp o MRP.
- 10 Preferentemente, la afección intratable es una afección farmacorresistente.
- Preferentemente, la afección intratable es una afección refractaria.
- De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina o eslicarbazepina en combinación con un fármaco que reacciona adversamente con un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multiresistentes, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 15 El fármaco que reacciona adversamente con un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multiresistentes puede ser un fármaco para el tratamiento de la bradicardia; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardíaca; o síndrome de Wolff-Parkinson-White; hipertensión descontrolada, lesiones de la piel premalignas o neoplasias malignas actuales, viruela aviar y herpes zoster, insuficiencia renal o hepática, cualquier tipo de infección bacteriana/vírica, discrasias sanguíneas, y piedras en los riñones de ácido úrico.
- 20 De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona una composición farmacéutica que comprende acetato de eslicarbazepina o eslicarbazepina en combinación con un fármaco para tratar una o más de las siguientes afecciones: una cardiopatía, hipertensión descontrolada, lesiones de la piel premalignas o neoplasias malignas actuales, viruela aviar y herpes zoster, insuficiencia renal o hepática, cualquier tipo de infección bacteriana/vírica, discrasias sanguíneas, y piedras en los riñones de ácido úrico, y un transportador farmacéuticamente aceptable.
- 25 El fármaco para tratar la cardiopatía puede ser un fármaco para el tratamiento de bradicardia; bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado; insuficiencia cardíaca; o síndrome de Wolff-Parkinson-White.
- La composición farmacéutica puede formularse de cualquier manera adecuada, tal como una forma farmacéutica oral, tal como un comprimido o cápsula.
- 30 Se apreciará a partir de lo anterior que eslicarbazepina o acetato de eslicarbazepina puede utilizarse para tratar una variedad de afecciones que se han demostrado anteriormente difíciles de tratar con medicamentos que son sustratos para la glucoproteína P o proteínas multiresistentes.
- Tal como se usa en el presente documento, el término tratamiento y variaciones tales como "tratar" o "que trata" se refieren a cualquier régimen que pueda beneficiar a un ser humano o a un animal no humano. El tratamiento puede ser con respecto a una afección existente o puede ser profiláctico (tratamiento preventivo). El tratamiento puede incluir efectos curativos, de alivio o profilácticos.
- 35 En particular, eslicarbazepina y acetato de eslicarbazepina son útiles para tratar pacientes que padecen una recidiva tras el tratamiento con uno o más agentes farmacéuticos, es decir, afecciones refractarias, y son también aquellos que no son sensibles al tratamiento con ningún agente farmacéutico, es decir, afecciones farmacorresistentes.
- 40 En la epilepsia, por ejemplo, eslicarbazepina y acetato de eslicarbazepina serían útiles en el tratamiento de sujetos que tienen más de 4 convulsiones por semana a pesar del tratamiento.
- En trastornos afectivos tales como manía, eslicarbazepina y acetato de eslicarbazepina serían útiles en el tratamiento de sujetos que padecen una recidiva tras la administración de uno o más agentes farmacéuticos que es un sustrato transportador de P-gp o MRP (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina).
- 45 En trastornos de dolor neuropático, eslicarbazepina y acetato de eslicarbazepina serían útiles en el tratamiento de sujetos que padecen una recidiva tras la administración de uno o más analgésicos que es un sustrato transportador de P-gp o MRP (por ejemplo, carbamazepina, oxcarbazepina).
- Se apreciará que la divulgación abarca también los procedimientos de tratar las afecciones mencionadas anteriormente, que implican administrar una cantidad terapéuticamente eficaz del principio o principios activos al sujeto que los necesita.
- 50 El sujeto tratado es preferentemente un ser humano.

Las afecciones médicas que se pueden tratar tanto con acetato de eslicarbazepina como con S-licarbazepina sin necesidad de terapia auxiliar con bloqueantes de P-gp o MRP incluyen:

1. Trastornos afectivos
2. Trastornos esquizoafectivos
3. Trastornos bipolares
4. Trastornos de atención
5. Trastornos de la ansiedad
6. Dolor neuropático y trastornos relacionados con el dolor neuropático
7. Trastornos sensorimotores
8. Trastornos vestibulares

1. Los trastornos afectivos incluyen:

Depresión, trastorno disfórico premenstrual, depresión postparto, depresión postmenopáusica, anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, y síntomas depresivos relacionados con neurodegeneración.

2. Los trastornos esquizoafectivos incluyen:

Síndromes esquizodepresivos, esquizofrenia, estados psicóticos extremos, síndromes esquizomaniacos, comportamiento disfórico y agresivo, discontrol episódico o trastorno explosivo intermitente, y trastorno límite de la personalidad.

3. Los trastornos bipolares incluyen:

Trastorno bipolar y trastorno bipolar inestable con fluctuaciones rápidas (ciclos rápidos), trastornos maniacodepresivos, manía aguda, episodios del estado de ánimo, y episodios maniacos y episodios hipomaniacos.

4. Los trastornos de atención incluyen:

Trastornos de hiperactividad por déficit de atención y otros trastornos de atención tales como autismo.

5. Los trastornos de ansiedad incluyen:

Trastornos de ansiedad social, trastorno por estrés postraumático, pánico, trastorno obsesivo compulsivo, alcoholismo, síndromes de abstinencia y ansia.

6. El dolor neuropático y los trastornos relacionados con dolor neuropático incluyen:

Dolor neuropático e hiperalgesia asociada, incluyendo neuralgia del trigémino, neuralgia herpética, post herpética y diabética, dolor neuropático diabético, migraña, dolor de cabeza de tipo tensión, causalgia, y síndromes de deaferenciación tales como avulsión del plexo braquial.

7. Los trastornos sensorimotores y relacionados incluyen:

síndrome de piernas inquietas, espasticidad, espasmo hemifacial, distonia paroxística nocturna, isquemia cerebral asociada a déficits motores y sensitivos, enfermedad de Parkinson y trastornos parkinsonianos, déficits motores inducidos por antipsicóticos, discinesia tardía, deambulación nocturna episódica y miotonía.

8. Los trastornos vestibulares incluyen:

Tinnitus y otras enfermedades relacionadas con la excitabilidad del oído interno/coclear, incluyendo pérdida neuronal, pérdida de la audición, sordera súbita, enfermedad de vértigos o de Meniere.

Se hace referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

La Figura 1 es una gráfica que muestra la relación cerebro/plasma (C_{max} y AUC) para S-licarbazepina y R-licarbazepina; La Figura 2 muestra el efecto de probenecid y verapamilo sobre la relación cerebro/plasma para S-licarbazepina y R-licarbazepina;

La Figura 3 muestra el efecto de verapamilo y probenecid sobre la relación cerebro/plasma para S-licarbazepina tras la administración de acetato de eslicarbazepina;

La Figura 4 muestra el efecto del tratamiento dos veces al día con S-licarbazepina sobre la adquisición de activación propagada;

La Figura 5 muestra el efecto del tratamiento dos veces al día con R-licarbazepina sobre la adquisición de activación propagada; y la Figura 6 muestra los datos de la prueba de la pata con formalina para S-licarbazepina, R-licarbazepina y gabapentina.

Procedimientos y Materiales

Acceso al cerebro de S-licarbazepina y R-licarbazepina

Se mantuvieron ratones CD-1 que pesaban 30-35 g en condiciones ambientales controladas (23-24 °C) durante al menos 5 días antes del experimento. Todas las intervenciones con animales se llevaron a cabo de acuerdo con la Directiva Europea número 86/609, y las reglas de la "Guide for the Care and Use of Laboratory Animals", 7ª Edición, 1996, Institute for Laboratory Animal Research (ILAR), Washington, DC. En la primera serie de experimentos se administraron mediante tubo gástrico S-licarbazepina o R-licarbazepina (350 mg/kg). Se obtuvieron muestras de sangre y cerebro en 12 puntos temporales diferentes (15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, 10 h, 16 h, 24 h, 48 h y 72 h) después de la administración del fármaco. En la segunda serie de experimentos, se administró a los ratones pretratados con vehículo, verapamilo (20 mg/kg) o probenecid (100 mg/kg) 30 min después por vía intraperitoneal S-licarbazepina o R-licarbazepina (100 mg/kg). Probenecid ha mostrado inhibir MRP1 y MRP2 (Gerk y col., 2002; Scheffer y col., 2002), pero inhibe también los transportadores de aniones orgánicos. Aunque existen inhibidores de P-gp y MRP1/2 más selectivos, verapamilo y probenecid son inhibidores estándar de estos transportadores multifármacos ampliamente usados. Tras la recogida de sangre, se obtuvo plasma mediante centrifugación. Las muestras de cerebro se homogeneizaron en tampón fosfato (pH 5; 4 ml/g) seguido por centrifugación y recogida del sobrenadante. El plasma y el tejido del sobrenadante se almacenaron congelados hasta el análisis. Se llevó a cabo el ensayo de S-licarbazepina y R-licarbazepina utilizando un procedimiento de HPLC-UV o LC-MS tras la extracción en fase sólida.

Los siguientes parámetros farmacocinéticos para S-licarbazepina y R-licarbazepina se derivaron mediante análisis no compartimental a partir de los perfiles de concentración frente al tiempo: concentración máxima de fármaco en plasma observada (C_{max}), tiempo al cual se produjo la C_{max} (t_{max}), área bajo la curva de la concentración plasmática frente al tiempo (ABC) desde el tiempo cero al último tiempo de muestreo al cual las concentraciones estuvieron a o por encima del límite de cuantificación (ABC_{0-t}) y ABC desde el tiempo cero hasta infinito (ABC_{0-∞}), vida media de eliminación (t_{1/2}) y tiempo de residencia (MRT). Se determinaron los parámetros farmacocinéticos usando WinNonlin (versión 4.0). Se notificó un resumen estadístico de todos los datos para cada tratamiento y un programa de tiempos de muestreo, según sea apropiado, usando la media geométrica, media aritmética, desviación estándar (SD), coeficiente de variación (CV), mediana, mínimo y máximo. Se utilizó el paquete estadístico SAS Versión 8.2 o superior (SAS Institute, Cary, EE.UU.) en todos los cálculos cuando se consideró adecuado.

Procedimiento de activación propagada

Se administraron vehículo (DMSO al 30 % en agua destilada) o los compuestos disueltos en DMSO al 30 % por vía intraperitoneal dos veces al día. Se estimularon ratones NMRI dos veces al día (intervalo entre estimulaciones 6-7 h) en doce días consecutivos. Se aplicaron electroestimulaciones con intensidades de corriente de 3 mA y duración de 3 s (frecuencia de pulsos 50 Hz) mediante electrodos de cobre humedecidos en solución salina colocados en la córnea. Se usó un estimulador para administrar una corriente constante con respecto a la impedancia del objeto de ensayo. La gravedad de las convulsiones se clasificó de acuerdo con un sistema modificado de Racine (Racine, 1972): 1, clonus faciales leves y parpadeo de los ojos; 2, clonus faciales graves, cabeceo, masticado; 3, clonus en extremidades anteriores unilaterales o alternantes; 4, clonus en extremidades anteriores bilaterales; 5, clonus en extremidades anteriores bilaterales; 6, extremidades anteriores tónicas y/o extensión de las extremidades posteriores.

Prueba de la pata con formalina

El procedimiento, que detecta la actividad analgésica/antiinflamatoria, sigue lo descrito por Wheeler-Aceto y col (Wheeler-Aceto y col., 1991). Se administró a ratones NMRI una inyección intraplantar de formalina al 5 % (25 µl) en la pata izquierda posterior. Este tratamiento indujo el lamido de la pata en los animales del control. Se contó el tiempo empleado lamiendo durante 15 minutos, comenzando 15 minutos después de la inyección de formalina. Se estudiaron 10 ratones por grupo. La prueba se llevó a cabo con enmascaramiento. Se probaron S- Licarbazepina y R-licarbazepina a la dosis de 100 mg/kg por vía oral, administradas 120 minutos antes del ensayo (es decir, 100 minutos antes de la formalina), y se compararon con el vehículo de los grupos del control.

Resultados

Acceso al cerebro de S-licarbazepina y R-licarbazepina

Como se representa en la Tabla 1, S-licarbazepina y R-licarbazepina se adsorben rápidamente tras la administración oral con C_{max} en plasma conseguida en 15 min (t_{máx}). Tras la administración de S-licarbazepina solo S-licarbazepina se encuentra en plasma, mientras que después de la administración de R-licarbazepina, se encontró que eran detectables pequeñas cantidades de S-licarbazepina en plasma, por lo que se piensa que el material principal en mayor circulación es R-licarbazepina (Tabla 1). Aunque existen diferencias en los perfiles plasmáticos entre S-licarbazepina and R-licarbazepina, es muy evidente que existen similitudes para ambos enantiómeros en lo que se refiere a su exposición sistémica (ABC_{plasma}(S-Licarbazepina)/ABC_{plasma}(R-Licarbazepina) = 1,1), vida media de eliminación (t_{1/2} ≈ 8 h) y del tiempo de residencia (MRT ≈ 10-12 h).

En el cerebro, tras la administración de S-licarbazepina y R-licarbazepina, la presencia respectivamente de R-licarbazepina y S-licarbazepina es casi despreciable (Tabla 2). Esto está en línea con lo observado en el plasma. Como sería esperable, una comparación de los perfiles P_k en plasma y de los perfiles P_k en cerebro indica un desplazamiento hacia la derecha de los perfiles P_k en cerebro (de 0,25 h a 1,00 h para la S-licarbazepina; de 0,25 h a

0,75 h para la R-licarbazepina).

Una comparación de los datos tras la administración de S-licarbazepina con la de R-licarbazepina indica que la relación entre la ABCcerebro (S-Licarbazepina)/ABCcerebro(R-Licarbazepina) en el cerebro es 1,9, que es mayor que en plasma ($AUC\text{-plasma}(S\text{-Licarbazepina})/AUC\text{plasma}(R\text{-Licarbazepina}) = 1,1$). De esta manera, se sugiere que la distribución de S-licarbazepina en el cerebro es más favorable la de R-licarbazepina (en casi dos veces). Sin embargo, cuando se consideran otros parámetros tales como la vida media y MRT es evidente que la R-licarbazepina tiene la entrada en el cerebro considerablemente más difícil. De hecho, como puede observarse en la figura 1, la relación cerebro/plasma (considerando tanto C_{max} como ABC), la relación de S-licarbazepina en cerebro/plasma era considerablemente mayor que la de R-licarbazepina en cerebro/plasma. Esto indica claramente que existe estereoselectividad en el procedimiento de cruzar la barrera hematoencefálica.

Para evaluar si las diferencias en la penetración del cerebro de S-licarbazepina y R-licarbazepina estuvieron relacionadas con la susceptibilidad de la salida a través de P-gp o MRP, se pretrataron los ratones con verapamilo o probenecid. Tal como se muestra, en la figura 2, verapamilo y probenecid fracasaron en afectar la relación de S-licarbazepina en cerebro/plasma. En contraste, verapamilo, pero no probenecid, aumentó marcadamente la relación de R-licarbazepina en cerebro/plasma (figura 2). Esto indica que R-licarbazepina no es un sustrato para P-gp y MRP, mientras que R-licarbazepina es un sustrato para P-gp, pero no para MRP. Es interesante subrayar el hecho de que la relación de R-licarbazepina en cerebro/plasma tras verapamilo iguala la de S-licarbazepina en animales tratados con vehículo (figura 2).

Tal como se muestra, en la figura 3, verapamilo y probenecid fracasaron en afectar la relación de S-licarbazepina en cerebro/plasma tras la administración de acetato de eslicarbazepina (100 mg/kg, por vía i.p.).

Adquisición de activación propagada

Efecto de S-Licarbazepina

El tratamiento con S-licarbazepina dos veces al día 100 mg/kg presentó un efecto inhibitor sobre la adquisición de activación propagada (figura 4). En comparación con el grupo control del vehículo, la gravedad de las convulsiones promedio demostró ser significativamente menor en el grupo de tratamiento con 100 mg/kg de S-licarbazepina en todas las sesiones de estimulación de los primeros tres días. El número de estimulaciones necesarias para inducir una convulsión con una puntuación de gravedad de 3 y 4 aumentó significativamente en los ratones que recibieron administraciones de S-licarbazepina 100 mg/kg (figura 4). Cuando se acabó el tratamiento en el día 12, el 100 % de los animales tratados con vehículos y todos los animales tratados habían alcanzado el criterio de activación propagada, es decir, al menos una convulsión generalizada (puntuación 4-6). Durante el curso del experimento no hubo efectos adversos obvios en los animales tratados con S-licarbazepina.

Efecto de S-Licarbazepina

El tratamiento con R-licarbazepina 100 mg/kg dos veces al día no presentó un efecto inhibitor sobre la adquisición de activación propagada (figura 5). Cuando se compararon las puntuaciones de gravedad de las convulsiones entre los animales tratados con R-licarbazepina y los animales del control, no se determinaron diferencias significativas excepto para una sesión de estimulación, es decir, la estimulación por la tarde del día 8. El número de estimulaciones necesarias para inducir una convulsión con una puntuación de gravedad de 3,4, 5, y 6 no difiere entre los ratones tratados y los ratones del control (figura 5). Cuando se acabó el tratamiento en el día 12, el 100 % de los animales tratados con vehículos y todos los animales tratados habían alcanzado el criterio de activación propagada, es decir, al menos una convulsión generalizada (puntuación 4-6). Durante el curso del experimento no hubo efectos adversos obvios en los animales tratados con R-licarbazepina.

Prueba de la pata con formalina

Como se muestra en la figura 6, S-licarbazepina a 100 mg/kg, administrada por vía oral. 120 minutos antes de la prueba (es decir, 100 minutos antes de la formalina), disminuyó significativamente el tiempo de lamido, en comparación con los vehículos de los controles. La disminución en el tiempo de lamido tras la administración de R-licarbazepina (100 mg/kg, por vía oral) 120 minutos antes de la prueba (es decir, 100 minutos antes de la formalina), no alcanza significancia estadística, en comparación con los vehículos de los controles. Gabapentina (100 mg/kg, por vía oral), administrada 120 minutos antes de la prueba (es decir, 100 minutos antes de la formalina) disminuyó significativamente ($p < 0,05$) el tiempo de lamido, en comparación con los vehículos de los controles.

Tablas

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos (PK) plasmáticos para la S-licarbazepina y R-licarbazepina tras la administración oral de 350 mg/kg de S-licarbazepina o 350 mg/kg de R-licarbazepina a ratones CD-1.

Parámetros plasmáticos	tras S-Licarbazepina		tras R-Licarbazepina	
	S-Lic	R-Lic	S-Lic	R-Lic
t _{máx} (h)	0,25	NC	0,25	0,25
C _{max} (ng/ml)	41304	NC	1024	69946
ABCO-t (ng.h/ ml)	186669	NC	4582	203705
ABCO-∞ (ng.h/ ml)	258278	NC	NC	231716
t _{1/2} (h)	7,93	NC	NC	8,11
MRT (h)	11,71	NC	NC	10,12
NC = no calculado debido a la ausencia de concentraciones medibles del analito.				

5 Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos (PK) en cerebro para la S-licarbazepina y R-licarbazepina tras la administración oral de 350 mg/kg de S-licarbazepina o 350 mg/kg de R-licarbazepina a ratones CD-1.

Parámetros plasmáticos	tras S-Licarbazepina		tras R-Licarbazepina	
	S-Lic	R-Lic	S-Lic	R-Lic
t _{máx} (h)	1,00	NC	NC	0,75
C _{max} (ng/ml)	12308	NC	NC	8533
ABCO-t (ng.h/ ml)	108610	NC	NC	51516
ABCO-∞ (ng.h/ ml)	111302	NC	NC	60037
t _{1/2} (h)	4,87	NC	NC	7,91
MRT (h)	7,84	NC	NC	11,34
NC = no calculado debido a la ausencia de concentraciones medibles del analito.				

Discusión

- Los AED que fracasan en la categoría de sustratos de P-gp o MRP incluyen todos los bloqueantes principales del canal de sodio controlados por tensión que son el tratamiento fundamental de la monoterapia y la terapia auxiliar de los pacientes que padecen epilepsia, tal como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato y lamotrigina. El levetiracetam es una excepción que se ha notificado que no es un sustrato tanto para P-gp como MRP1/2, como se sugirió mediante el hallazgo de que ninguna inhibición de P-gp ni MRP1/MRP2 por verapamilo y probenecid, respectivamente, aumentó la penetración en el cerebro de levetiracetam.
- En un reciente estudio clínico en 120 pacientes con epilepsia resistente a fármacos que habían intentado al menos 3-4 AED diferentes antes de que se instituyera levetiracetam, el 32 % de los pacientes estuvieron seis meses exentos de convulsiones tras el inicio del tratamiento con levetiracetam (Betts y col., 2003). Esta tasa de no padecer convulsiones impresionante y sostenible en pacientes difíciles de tratar bajo tratamiento con levetiracetam se ha sugerido ser tanto resultado de un novedoso mecanismo de acción, así como de la carencia de transportadores multifármacos que limitan la captación por el cerebro de levetiracetam como ha sugerido por (Potschka y col., 2004).
- Acetato de eslicarbazepina, administrado una vez al día demostró que era muy eficaz en los pacientes refractarios con epilepsia parcial (Maia y col., 2004), una característica que puede relacionarse con el metabolismo preferente en los transportadores que escapan a la salida del fármaco de S-licarbazepina, tales como P-gp y MRP. Debe resaltarse que aproximadamente un 25 % llegó a estar exento de ataques 1 mes después de iniciar el tratamiento con acetato de eslicarbazepina (Almeida y col., 2007).
- Las ventajas del uso de los inhibidores de P-gp y/o MRP para superar la resistencia y facilitar el acceso a órganos y células que expresan altos niveles de estos transportadores sigue siendo tema de debate. Aunque la inhibición de

- P-gp y/o MRP puede facilitar la transferencia del fármaco de sustratos de P-gp y MRP, puede comprometer también la seguridad, a que este transportador restringe en una extensión mayor el acceso a una amplia gama de xenobióticos, algunos de los cuales están dotados de considerables efectos no deseados (Schinkel y col., 2003; Schinkel y col., 1996). Por lo tanto, es considerablemente ventajoso usar fármacos tales como acetato de eslicarbazepina y S-licarbazepina, que no son sustrato para P-gp y/o MRP, en lugar de usar fármacos que se transportan a través de transportadores, tales como R-licarbazepina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, oxcarbazepina, felbamato y lamotrigina, en combinación con inhibidores de P-gp y/o MRP.
- Abbott, N.J. (2002). *Mechanisms of Drug Resistance in Epilepsy: Lessons from Oncology*, ed Ling, V. pp. 38-46. Chichester: Wiley.
- Almeida, L., Falcao, A., Maia, J., Mazur, D., Gellert, M. & Soares-da-Silva, P. (2005a). Single-dose and steady-state pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093) in healthy elderly and young subjects. *J Clin Pharmacol*, 45, 1062-6.
- Almeida, L., Falcao, A., Maia, J., Mazur, D., Gellert, M. & Soares-da-Silva, P. (2005b). Effect of gender on the pharmacokinetics of eslicarbazepine acetate (BIA 2-093), a new voltage-gated sodium channel inhibitor. *Epilepsia*, 46, 282-283.
- Almeida, L., Silveira, P., Vaz-da-Silva, M. & Soares-da-Silva, P. (2002). Pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a putative new antiepileptic drug, after single and multiple administration in human healthy volunteers. *Epilepsia*, 43, 146-147.
- Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2003). Safety, tolerability and pharmacokinetic profile of BIA 2-093, a novel putative antiepileptic agent, during first administration to humans. *Drugs R D*, 4, 269-84.
- Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2004). 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, 906-18.
- Aronica, E., Gorter, J.A., Jansen, G.H., van Veelen, C.W., van Rijen, P.C., Leenstra, S., Ramkema, M., Scheffer, G.L., Scheper, R.J. & Troost, D. (2003). Expression and cellular distribution of multidrug transporter proteins in two major causes of medically intractable epilepsy: focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Neuroscience*, 118, 417-429.
- Aronica, E., Gorter, J.A., Ramkema, M., Redeker, S., Ozbas-Gerceker, F., van Vliet, E.A., Scheffer, G.L., Scheper, R.J., van der Valk, P., Baayen, J.C. & Troost, D. (2004). Expression and cellular distribution of multidrug resistance-related proteins in the hippocampus of patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 45, 441-451.
- Benes, J., Parada, A., Figueiredo, A.A., Alves, P.C., Freitas, A.P., Learmonth, D.A., Cunha, RA, Garrett, J. & Soares-da-Silva, P. (1999). 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.
- Betts, T., Yarrow, H., Greenhill, L. & Barrett, M. (2003). Clinical experience of marketed Levetiracetam in an epilepsy clinic - a one year follow up study. *Seizure*, 12, 136-140.
- Bialer, M., Johannessen, S., Kupferberg, Levy, R., Loiseau, P. & Perucca, E. (2004). Progress report on new antiepileptic drugs: a summary of the Seventh EILAT Conference (EILAT VII). *Epilepsy Research*, 61, 1-48.
- Clinckers, R., Smolders, I., Meurs, A., Ebinger, G. & Michotte, Y. (2005). Quantitative in vivo microdialysis study on the influence of multidrug transporters on the blood-brain barrier passage of oxcarbazepine: concomitant use of hippocampal monoamines as pharmacodynamic markers for the anticonvulsant activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 314, 725-731.
- Dombrowski, S.M., Desai, S.Y., Marroni, M., Cucullo, L., Goodrich, K., Bingaman, W., Mayberg, M.R., Bengezi, L. & Janigro, D. (2001). Overexpression of multiple drug resistance genes in endothelial cells from patients with refractory epilepsy. *Epilepsia*, 42, 1501-1506.
- Faigle, J.W. & Menge, G.P. (1990). Metabolic characteristics of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Behav Neurol*, 3 (Suppl 1), 21-30.
- Feldmann, K.F., Brechbuhler, S., Faigle, J.W. & Imhof, P. (1978). Pharmacokinetics and metabolism of GP 47 680, a compound related to carbamazepine, in animals and man. In *Advances in Epileptology*. eds Meinardi, H. & Rowan, A.J. pp. 290-294. Amsterdam/Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Feldmann, K.F., Dörrhöfer, G., Faigle, J.W. & Imhof, P. (1981). Pharmacokinetics and metabolism of GP 47 779, the main human metabolite of oxcarbazepine (GP 47 680) in animals and healthy volunteers. In *Advances in Epileptology: XIIth Epilepsy Intern. Symp.* ed Dam, M. pp. 89-96. New York: Raven Press.
- Flesch, G., Francotte, E., Hell, F. & Degen, P.H. (1992). Determination of the R(-) and S(+) enantiomers of the

- monohydroxylated metabolite of oxcarbazepine in human plasma by enantioselective high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr*, 581, 147-151.
- Gerke, P.M. & Vore, M. (2002). Regulation of expression of the multidrug resistance-associated protein 2 (MRP2) and its role in drug disposition. *J Pharmacol Exp Ther*, 302, 407-415.
- 5 Kortekaas, R., Leenders, K.L., van Oostrom, J.C., Vaalburg, W., Bart, J., Willemsen, A.T. & Flendrikse, N.H. (2005). Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol*, 57, 176-179.
- Kwan, P. & Brodie, M.J. (2000). Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 342, 314-319.
- Kwan, P. & Brodie, M.J. (2005). Potential role of drug transporters in the pathogenesis of medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 46, 224-235.
- 10 Löscher, W. & Potschka, H. (2005a). Drug resistance in brain diseases and the role of drug efflux transporters. *Nat Rev Neurosci*, 6, 591-602.
- Löscher, W. & Potschka, H. (2005b). Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol*, 76, 22-26.
- 15 Löscher, W. & Schmidt, D. (2004). New horizons in the development of antiepileptic drugs: the search for new targets. *Epilepsy Res*, 60, 77-150.
- Maia, J., Almeida, L. & Soares-da-Silva, P. (2004). BIA 2-093 as add-on therapy for refractory partial epilepsy in adults. *Epilepsia*, 45, 158.
- 20 Marchi, N., Guiso, G., Rizzi, M., Pirker, S., Novak, K., Czech, T., Baumgartner, C., Janigro, D., Caccia, S. & Vezzani, A. (2005). A pilot study on brain-to-plasma partition of 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide and MDR1 brain expression in epilepsy patients not responding to oxcarbazepine. *Epilepsia*, 46, 1613-1620.
- Marchi, N., Hallene, K.L., Kight, K.M., Cucullo, L., Moddel, G., Bingaman, W., Dini, G., Vezzani, A. & Janigro, D. (2004). Significance of MDR1 and multiple drug resistance in refractory human epileptic brain. *BMC Med*, 2, 37.
- 25 May, T.W., Korn-Merker, E. & Rambeck, B. (2003). Clinical pharmacokinetics of oxcarbazepine. *Clin Pharmacokinet* 42, 1023-1042.
- Mohanraj, R. & Brodie, M.J. (2005). Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 6, 382-387.
- Potschka, H., Baltés, S. & Löscher, W. (2004). Inhibition of multidrug transporters by verapamil or probenecid does not alter blood-brain barrier penetration of levetiracetam in rats. *Epilepsy Res*, 58, 85-91.
- 30 Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2002). P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci Lett* 327, 173-176.
- Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2001a). P-glycoprotein and multidrug resistance-associated protein are involved in the regulation of extracellular levels of the major antiepileptic drug carbamazepine in the brain.. *Neuroreport* 12, 3557-3560.
- 35 Potschka, H., Fedrowitz, M. & Löscher, W. (2003). Multidrug resistance protein MRP2 contributes to blood-brain barrier function and restricts antiepileptic drug activity.. *J Pharmacol Exp Ther*, 306, 124-131.
- Potschka, H. & Löscher, W. (2001 b). In vivo evidence for P-glycoprotein mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats.. *Epilepsia*, 42, 1231-1240.
- 40 Racine, R.J. (1972). Modification of seizure activity by electrical stimulation: II. Motor seizure. *Electroencephalogr. Clin Neurophys*, 32, 295-299.
- Rizzi, M., Caccia, S., Guiso, G., Richichi, C., Gorter, J.A., Aronica, E., Aliprandi, M., Bagnati, R., Fanelli, R., D'Incalci, M., Samanin, R. & Vezzani, A. (2002). Limbic seizures induce P-glycoprotein in rodent brain: functional implications for pharmacoresistance.. *J Neurosci*, 22, 5833-5839.
- 45 Scheffer, G.L. & Scheper, R.J. (2002). Drug resistance molecules: lessons from oncology. *Novartis Found. Symp.*, 243, 19-31.
- Schinkel, A.H. & Jonker, J.W. (2003). Mammalian drug efflux transporters of the ATP binding cassette (ABC) family: an overview. *Adv Drug Deliv Rev*, 55, 3-29.

- Schinkel, A.H., Wagenaar, E., Mol, C.A. & van Deemter, L. (1996). P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J Clin Invest.*, 97, 2517-2524.
- Schmidt, D., Arroyo, S., Baulac, M., Dam, M., Dulac, O., Friis, M.L., Kalviainen, R., Kramer, G., van Parys, J., Pedersen, B. & Sachdeo, R. (2001). Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand*, 104, 167-170.
- Schmidt, D. & Löscher, W. (2005). Drug resistance in epilepsy: putative neurobiologic and clinical mechanisms. *Epilepsia* 46, 858-877.
- Schutz, H., Feldmann, K.F., Faigle, J.W., Kriemler, H.P. & Winkler, T. (1986). The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica*, 16, 769-778.
- Shorvon, S. (2000). Oxcarbazepine: a review. *Seizure*, 9, 75-79.
- Sills, G.J., Kwan, P., Butler, E., de Lange, E.C., van den Berg, D.J. & Brodie, M.J. (2002). P-glycoprotein-mediated efflux of antiepileptic drugs: preliminary studies in *mdrla* knockout mice. *Epilepsy Behav*, 3, 427-432.
- Sisodiya, S.M. (2003). Mechanisms of antiepileptic drug resistance. *Curr. Opin. Neurol.*, 16, 197-201.
- Sisodiya, S.M., Lin, W.-R., Harding, B.N., Squier, M.V., Keir, G. & Thom, M. (2002). Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain*, 125, 22-31.
- Soares-da-Silva, P. (2004). BIA 2-093. *Epilepsy Research*, 61, 4-6.
- Sperling, M.R. (2004). The consequences of uncontrolled epilepsy. *CNS Spectr*, 9, 98-99.
- Stephen, L.J., Kelly, K., Mohanraj, R. & Brodie, M.J. (2006). Pharmacological outcomes in older people with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav*, 8, 434-437.
- Summers, M.A., Moore, J.L. & McAuley, J.W. (2004). Use of verapamil as a potential P-glycoprotein inhibitor in a patient with refractory epilepsy. *Ann. Pharmacother*, 38, 1631-1634.
- Tartara, A., Galimberti, C.A., Manni, R., Morini, R., Limido, G., Gatti, G., Bartoli, A., Strada, G. & Perucca, E. (1993). The pharmacokinetics of oxcarbazepine and its active metabolite 10-hydroxy-carbazepine in healthy subjects and in epileptic patients treated with phenobarbitone or valproic acid. *Br J Clin Pharmacol*, 36, 366-368.
- Tishler, D.M., Weinberg, K.I., Hinton, D.R., Barbara, N., Annett, G.M. & Raffel, C. (1995). MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy. *Epilepsia*, 36, 1-6.
- van Vliet, E., Aronica, E., Redeker, S., Marchi, N., Rizzi, M., Vezzani, A. & Gorter, J.A. (2004). Selective and persistent upregulation of *mdrlb* mRNA and P-glycoprotein in the parahippocampal cortex of chronic epileptic rats. *Epilepsy Res*, 60, 203-213.
- Volk, H.A., Burkhardt, K., Potschka, H., Chen, J., Becker, A. & Löscher, W. (2004a). Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience*, 123, 751-759.
- Volk, H.A., Potschka, H. & Löscher, W. (2004b). Increased expression of the multidrug transporter P-glycoprotein in limbic brain regions after amygdala-kindled seizures in rats. *Epilepsy Res*, 58, 67-79.
- Volosov, A., Xiaodong, S., Perucca, E., Yagen, B., Sintov, A. & Bialer, M. (1999). Enantioselective pharmacokinetics of 10-hydroxycarbazepine after oral administration of oxcarbazepine to healthy Chinese subjects. *Clin Pharmacol Ther*, 66, 547-553.
- Wheeler-Aceto, H. & Cowan, A. (1991). Standardization of the rat paw formalin test for the evaluation of analgesics. *Psychopharmacology (Berl)*, 104, 35-44.

REIVINDICACIONES

1. El uso de eslicarbazepina o de acetato de eslicarbazepina en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una afección de epilepsia intratable en circunstancias en las que el paciente a tratar se ha tratado anteriormente de epilepsia con un medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de proteínas multirresistentes.
- 5 2. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la eslicarbazepina o el acetato de eslicarbazepina se administra como monoterapia para el tratamiento de dicha afección.
3. El uso de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la eslicarbazepina o el acetato de eslicarbazepina se administra en ausencia de un inhibidor de la glucoproteína P o un inhibidor de proteínas multirresistentes.
- 10 4. El uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la afección es una afección refractaria.
5. El uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que el estado refractario de la afección se debe a la expresión en exceso de la glucoproteína P y/o de proteínas multirresistentes.
6. El uso de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la afección intratable es una afección farmacorresistente.
- 15 7. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es fenitoína.
8. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es fenobarbital.
- 20 9. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es carbamazepina.
10. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es oxcarbazepina.
11. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es felbamato.
- 25 12. El uso de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el medicamento que es un sustrato de la glucoproteína P o de las proteínas multirresistentes es lamotrigina.

Figura 1

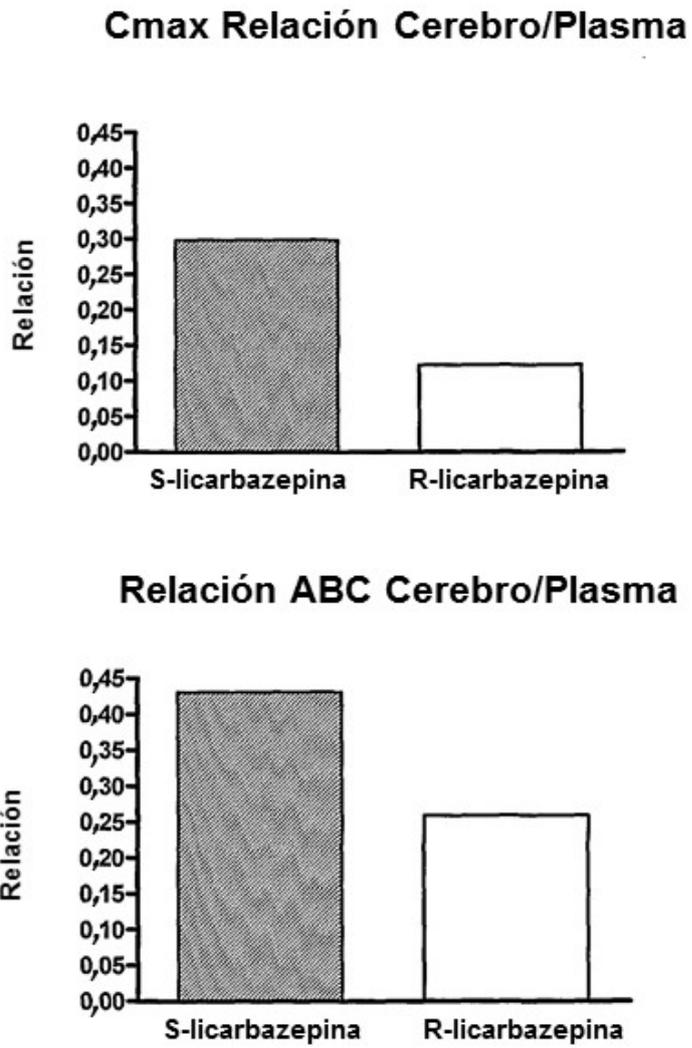


Figura 2

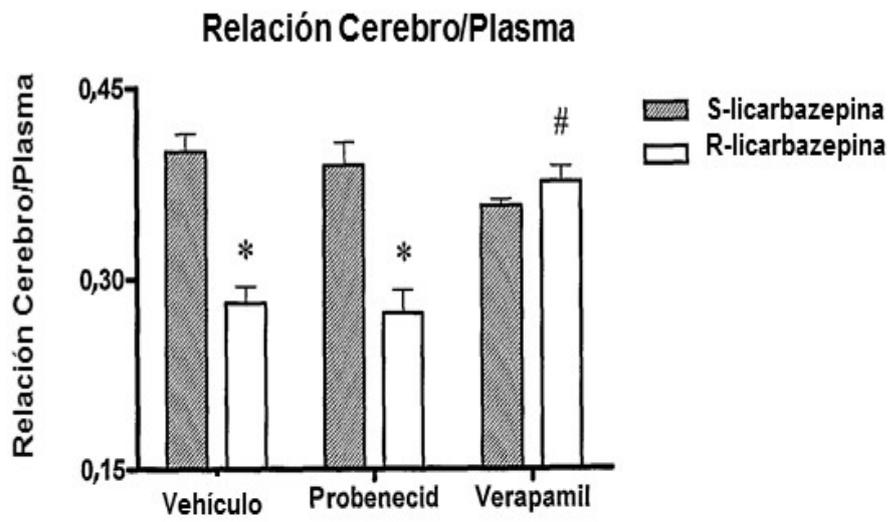


Figura 3

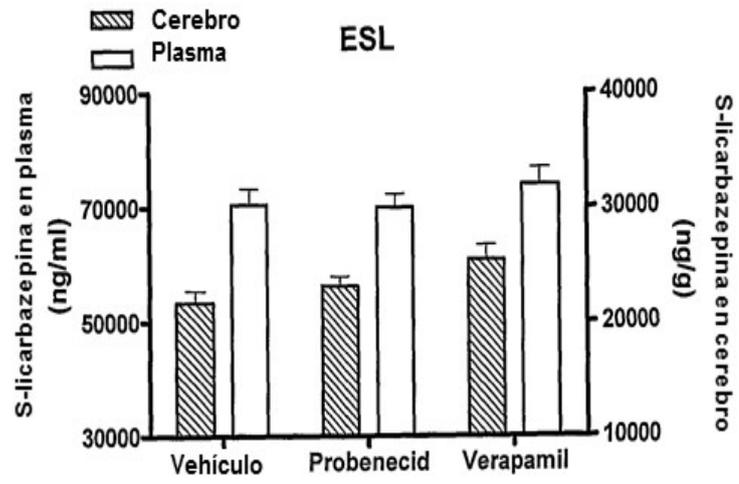


Figura 4

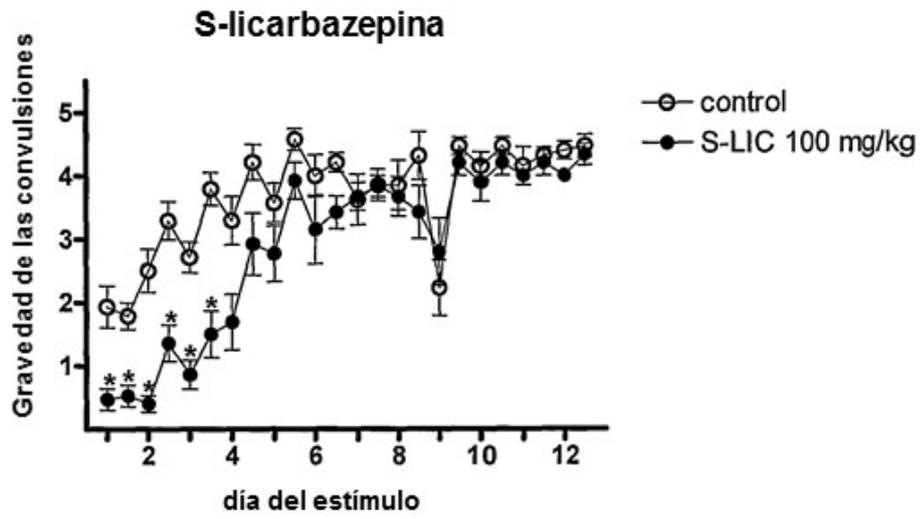


Figura 5

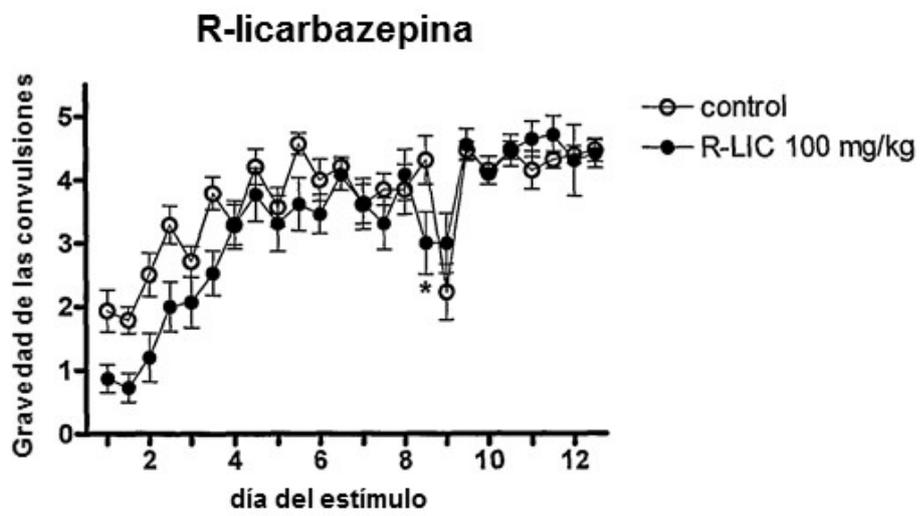


Figura 6

