
RESUMO/ABSTRACT

RESUMO

O acetato de eslicarbazepina (ESL), designado inicialmente como BIA 2-093, é um novo fármaco que exerce os seus efeitos pelo bloqueio dos canais de sódio dependentes da voltagem, em desenvolvimento clínico para o tratamento da epilepsia, da perturbação bipolar e da dor neuropática. O ESL é um composto química e estruturalmente relacionado com a carbamazepina (CBZ) e a oxcarbazepina (OXC), presentemente em desenvolvimento como uma terceira geração da CBZ e uma segunda geração da OXC pelas propriedades farmacológicas melhoradas que potencialmente apresenta. O ESL foi especificamente desenhado para impedir a sua biotransformação em metabolitos tóxicos, contrastando com a CBZ, e para evitar a mistura enantiomérica característica da OXC, sem perda da sua potência anticonvulsivante. Os estudos farmacocinéticos realizados no homem têm demonstrado que, de um ponto de vista metabólico, o ESL está mais relacionado com a OXC, partilhando o principal metabolito farmacologicamente activo (S-licarbazepina, S-Lic). Após a administração oral ao homem, enquanto a OXC é metabolizada em ambos os enantiómeros S-Lic e R-licarbazepina (R-Lic) numa razão enantiomérica de 4:1, o ESL é rápida e extensamente hidrolisado em S-Lic, aparecendo no plasma o enantiómero R-Lic e a OXC como metabolitos *minor*.

O ESL já se encontrava em fase de estudos clínicos no momento em que este trabalho foi iniciado, no entanto, considerou-se ser relevante complementar a informação farmacocinética proveniente dos ensaios clínicos, recorrendo-se para isso a técnicas de experimentação animal. Efectivamente, alguns estudos não podem ser realizados no homem por razões de natureza ética, constituindo o recurso a modelos animais apropriados uma boa aproximação para clarificar a farmacocinética do ESL e dos enantiómeros S-Lic e R-Lic. Atendendo aos dados pré-clínicos e clínicos disponíveis, o metabolismo do ESL é dependente da espécie e o murganho parece ser, entre os pequenos animais de laboratório, a espécie mais relevante para o homem. Assim, este trabalho de investigação refere-se à farmacocinética e à biodisposição oral do ESL e dos enantiómeros S-Lic e R-Lic no plasma e nos tecidos de murganho de maior interesse. A presença de enantioselectividade na disposição farmacocinética dos enantiómeros licarbazepina (Lic) foi também investigada. Todavia, para a concretização

destes estudos foi previamente desenvolvido e validado um método cromatográfico quiral nas matrizes de plasma, cérebro, fígado e rim de murganho. Em adição, uma técnica similar foi também desenvolvida na matriz de plasma humano com o objectivo de proporcionar uma ferramenta analítica apropriada para aplicação clínica.

Os dados farmacocinéticos obtidos mostram claramente que o ESL é rápida e extensamente metabolizado nos murganhos após a administração oral. As concentrações do ESL foram encontradas em níveis inferiores ao limite de quantificação da técnica analítica em todas as matrizes analisadas e o enantiómero S-Lic foi o principal metabolito responsável pela exposição farmacológica sistémica e tecidual. A OXC surgiu como um metabolito *minor* e as concentrações do enantiómero R-Lic não foram mensuráveis. Considerando a exposição sistémica aos metabolitos do ESL, a extensão de exposição cerebral foi proporcionalmente semelhante para os metabolitos S-Lic e OXC, mas a exposição cerebral à OXC ocorreu mais prontamente. Em contraste com a OXC, o enantiómero S-Lic sofreu acumulação hepática, actuando o fígado como um depósito do principal metabolito activo do ESL. Por outro lado, após a administração oral e separada dos enantiómeros S-Lic e R-Lic aos murganhos, constatou-se a ocorrência de uma rápida absorção e célere distribuição para os tecidos com elevado fluxo sanguíneo. Ambos os enantiómeros Lic foram metabolizados numa pequena extensão nos murganhos, porém, foi identificada facilmente a presença de enantioselectividade nos processos de disposição correspondentes. Após o tratamento com o enantiómero R-Lic verificou-se a formação de um metabolito adicional e o enantiómero S-Lic mostrou uma predisposição particular para a acumulação hepática e renal. A ocorrência de enantioselectividade foi também notada ao nível da barreira hemato-encefálica, pois a exposição cerebral ao enantiómero S-Lic foi superior à observada para o enantiómero R-Lic. A capacidade dos murganhos para promover a inversão quiral bi-direccional dos enantiómeros Lic foi também demonstrada.

ABSTRACT

Eslicarbazepine acetate (ESL), formerly known as BIA 2-093, is a novel voltage-gated sodium channel blocker, which is under clinical development for the treatment of epilepsy, bipolar disorder and neuropathic pain. It is being developed as a follow-up compound to carbamazepine (CBZ) and oxcarbazepine (OXC) due to its potentially improved pharmacological properties. ESL was specifically designed to circumvent its further biotransformation to toxic metabolites, contrasting in this point with CBZ, and to avoid the enantiomeric impurity characteristic of OXC, without losing anticonvulsant potency. Human pharmacokinetic studies have demonstrated that ESL is more related to OXC from a metabolic point of view, sharing the main pharmacologically active metabolite (S-licarbazepine, S-Lic). Following oral administration, while OXC is metabolised to both S-Lic and R-licarbazepine (R-Lic) in a 4:1 enantiomeric ratio, ESL is rapidly and extensively hydrolysed to S-Lic, appearing R-Lic and OXC in plasma only as minor metabolites.

In spite of ESL to be already in phase of clinical studies when this work was initiated, it was important to complete the pharmacokinetic information obtained from clinical trials, resorting for that to animal experimentation techniques. Actually, for ethical aspects some experiments cannot be performed in man and the use of an appropriate whole-animal model may provide a good approach to clarify the pharmacokinetics of ESL, S-Lic and R-Lic. Bearing in mind the available preclinical and clinical data, the metabolism of ESL is species-dependent and among the small laboratory animals the mouse seems to be the most relevant species to human. Therefore, the present research highlights the pharmacokinetics and oral biodisposition of ESL, S-Lic and R-Lic in mouse plasma and tissues of higher interest. Moreover, the presence of enantioselectivity in the pharmacokinetic disposition of licarbazepine (Lic) enantiomers was also investigated. For that, it was previously developed and validated a simple chiral chromatographic method in mouse plasma, brain, liver and kidney matrices. In addition, a similar technique was also developed in human plasma in order to provide a useful analytical tool for clinical purposes.

The pharmacokinetic data herein obtained definitely show that ESL is rapidly and extensively metabolized following its oral administration to mice. ESL

concentrations were found below the limit of quantification of the assay in all studied matrices and S-Lic was the major metabolite responsible for systemic and tissue drug exposure. OXC appeared as a minor metabolite and R-Lic concentrations were not found in measurable amounts. Taking into account the systemic exposure to ESL metabolites, the extent of brain exposure to S-Lic and OXC was proportionally similar but the rate of brain exposure to OXC was faster. In contrast to OXC, S-Lic underwent hepatic accumulation with the liver acting as a deposit of the major active metabolite of ESL. On the other hand, after oral administration to mice of S-Lic and R-Lic separately, they were rapidly absorbed and promptly distributed for tissues supplied with high blood flow rate. Both Lic enantiomers were metabolized in a small extent in mice, but the occurrence of enantioselectivity in their disposition was easily recognized. An additional metabolite was formed after treatment with R-Lic and S-Lic showed a particular predisposition for hepatic and renal accumulation. Enantioselective processes were also observed at the blood-brain barrier level, being the brain exposure to S-Lic higher than that for R-Lic. The ability of mice to perform the bi-directional chiral inversion of Lic enantiomers was also demonstrated.