



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA

"ESTUDIO BIBLIOGRAFICO DE AMOXAPINA"

TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION QUE PARA OBTENER EL TITULO DE QUIMICA FARMACEUTICA BIOLOGA PRESENTA CLAUDIA MONROY BUSTOS



TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



EXAMENES PROFESIONALES
FAC. DE QUÍMICA

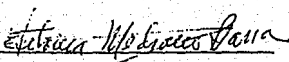
JURADO ASIGNADO :

Presidente	Prof. Etelvina Medrano Barra
Vocal	Prof. Jose Luis Ibarnea Avila
Secretario	Prof. Rafael Ri6n Arriola
1er. Suplente	Prof. Pedro Alfredo Gorgonio Hernandez
2o. Suplente	Prof. Benjamín Robles García

SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA :

Biblioteca de la Facultad de Química
Biblioteca de la Facultad de Medicina
Biblioteca del Instituto de Química
Centro de Informaci6n Cientifica y Humanística
INFOTEC
Biblioteca del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez

Asesor:



Q.F.B. Etelvina Medrano Barra

Sustentante:



Claudia Monroy Bustos

I N D I C E

CAPITULO	PAG.
i.- OBJETIVO	1
I.- INTRODUCCION	2
II.- GENERALIDADES	
2.1. Propiedades químicas	5
2.2. Propiedades fisicoquímicas	6
2.3. Origen	8
III.- ASPECTOS FARMACOLOGICOS	
3.1. Etiología de la enfermedad	10
3.2. Mecanismo de acción	13
3.3. Efectos Terapéuticos	15
3.4. Efectos Colaterales	15
3.5. Toxicología	17
3.6. Reproducción y Teratología	17
3.7. Interacciones	18
3.8. Dosificación	18
IV.- ESTUDIOS CLINICOS	
4.1. Estudios Abiertos	20
4.2. Amoxapina vs. Amitriptilina sin placebo control	21
4.3. Amoxapina vs. Imipramina sin placebo control	23
4.4. Amoxapina vs. Imipramina con placebo control	25
V.- METODOLOGIA ANALITICA	
5.1. Determinación en materia prima	35
5.2. Determinación en forma farmaceutica	35
5.3. Determinación en flúidos biológicos	36
VI.- FARMACOCINETICA	
6.1. Farmacocinética	40
6.2. Metabolismo	41
6.3. Absorción	41
6.4. Distribución	43
6.5. Excreción	43
6.6. Biodisponibilidad y Bioequivalencia	45
ii.- RESUMEN	48
iii.- BIBLIOGRAFIA	49

O B J E T I V O

El objetivo de este trabajo es recopilar y clasificar la información que ha la fecha se encuentra publicada sobre AMOXAPINA, para así tener una monografía que pueda servir de apoyo a trabajos de investigación química o médica.

CAPITULO I INTRODUCCION

Desde su nacimiento el hombre ha estado sujeto al intercambio de fuerzas internas y externas. Ha estado expuesto a la tensión de emociones como el temor, amor, odio, cólera, aprehensión, deseo y la lucha básica por la supervivencia.

La incapacidad para contener estas necesidades individuales y las demandas que la sociedad en que vive le impone, pueden tener como resultado los tipos de desajuste o inadaptación que hoy se describen como trastornos emocionales.

Entre los trastornos emocionales que con más frecuencia se reportan están los desordenes depresivos. Es difícil conocer la cantidad de pacientes que padecen de depresión; sin embargo algunos autores (75) consideran que ocurre aproximadamente en el 10% de la población mundial.

La cifra de la que se habla es muy elevada y convierte a la depresión y a sus formas de tratamiento en temas de gran importancia.

La depresión es la baja general de afectividad y puede variar desde un abatimiento ligero o un sentimiento de indiferencia hasta la desesperación en grado extremo.

La depresión puede ocurrir comúnmente junto con la ansiedad o agitación en muchos trastornos emocionales, los cuales se describirán en el Capítulo III.

Actualmente en base a la severidad de la afección, se cuenta con tres alternativas para el tratamiento de los desordenes depresivos; la psicoterapia, la psicoquimioterapia y la terapia electroconvulsiva.

La psicoterapia se usa en casos de depresión moderada y en combinación con la psicoquimioterapia en los casos más severos.

La terapia electroconvulsiva es muy poco usada y se emplea en pacientes suicidas o psicóticos en los que la farmacoterapia a fallado.

Hoy en día dado el elevado costo y lo largo de los tratamientos de psicoterapia y lo agresivo de las terapias electroconvulsivas, la psicoquimioterapia a pasado a ser la alternativa más usada. De aquí la importancia que tienen los agentes antidepressores.

Los agentes antidepresores pueden clasificarse de acuerdo a su mecanismo de acción y utilidad terapéutica en dos grandes grupos:

- * Inhibidores de la Monoaminoxidasa (MAO)
- * Antidepresores Tricíclicos

La función de todos los agentes antidepresores es aumentar la disponibilidad de aminas en las zonas receptoras de la sinápsis cerebral, ya que se ha comprobado que su deficiencia es la causa de la depresión.

La forma en que cada grupo de antidepresores logra aumentar la disponibilidad de neurotransmisores en la sinápsis cerebral es característica.

El neurotransmisor es sintetizado constantemente por el citoplasma de la terminación del axón. Al mismo tiempo este neurotransmisor es metabolizado por enzimas presentes en el citoplasma de la terminación del axón. Esta función de síntesis y descomposición del neurotransmisor tiene, normalmente, un equilibrio.

Una vez que el neurotransmisor es liberado en el espacio sináptico, normalmente es removido de ella tras un breve momento con el fin de mantener libre la sinápsis para la transmisión del próximo impulso. Parte de este neurotransmisor es metabolizado por enzimas presentes en el espacio sináptico, pero su mayor parte es por lo general eliminada del espacio sináptico y transportada activamente hasta la terminación presináptica, esta reentrada del neurotransmisor al neurón presináptico se denomina recaptación neurotransmisora.

Esta función de descomposición y recaptación del neurotransmisor, normalmente, se encuentran en equilibrio.

Los antidepresores clasificados como inhibidores de la MAO cumplen con su función bloqueando la descomposición enzimática de los neurotransmisores en las terminaciones presinápticas del axón, logrando así un incremento de los neurotransmisores disponibles.

Los antidepresores tricíclicos logran este mismo objetivo bloqueando la recaptación de los neurotransmisores por las terminaciones presinápticas del axón.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa son agentes antidepresores particularmente eficaces para levantar el ánimo de pacientes deprimidos y corregir los trastornos del sueño asociados con la depresión. Las reacciones adversas son graves e implican el hígado, el sistema nervioso central o el sistema cardiovascular. Debido a estas reacciones adversas su uso en el tratamiento de la depresión está restringido a casos especiales, que no han respondido a otro tipo de terapia o a pacientes hospitalizados.

Los antidepresores tricíclicos están indicados para aliviar los síntomas de depresión y algunos pueden ser indicados también en los casos en que la depresión se acompaña de ansiedad y agitación. Las reacciones adversas que se presentan con el uso de estos antidepresivos son efectos sedantes y anticolinérgicos, los cuales se presentan con menor frecuencia que con el uso de otro tipo de terapia. Aún cuando los efectos adversos que suelen presentarse son molestos para los pacientes, pocas veces son de graves consecuencias.

Esto entre otras razones hacen que los antidepresores tricíclicos sean la alternativa de mayor uso actualmente.

Entre los antidepresivos tricíclicos recientemente se ha presentado un activo llamado AMOXAPINA, el cual además de ser lo más novedoso entre esta clase de antidepresivos tiene algunas ventajas adicionales.

Este principio activo, AMOXAPINA, será el tema de estudio de este trabajo, en el cual podemos encontrar la recopilación y organización de la información bibliográfica que hasta la fecha se ha publicado y que puede ser de utilidad en investigaciones o bien en la solución de algunos problemas como su uso terapéutico adecuado, determinación analítica en fluidos biológicos y formas farmacéuticas, biodisponibilidad o interacción con otros fármacos.

CAPITULO II GENERALIDADES

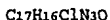
2.1 PROPIEDADES QUIMICAS

2.1.1 Nombres químicos y sinónimos (1)

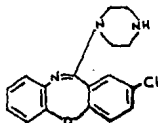
2-cloro-11-(1-piperazinil)-dibenz [b, f] [1,4] oxazepina
CL 67772
Amoxapina
Asendin
Demolox

2.1.2 Fórmula (1)

Fórmula condensada



Fórmula desarrollada



2.1.3 Peso Molecular (1)

313.79

2.1.4 Análisis Elemental (1)

C	65.07%
H	5.14%
Cl	11.30%
N	13.39%
O	5.10%

2.1.5 Ensayos de Identidad

Espectro de Absorción de Infrarrojo

El espectro de absorción de infrarrojo de una dispersión de amoxapina, previamente secada a 105°C por 4 horas, en bromuro de potasio presenta el mismo espectro que una preparación similar del estandar de referencia de amoxapina. (72)

La identificación de amoxapina contenida en tabletas se puede realizar triturando las tabletas necesarias para tener el equivalente a aproximadamente 50 mg del activo, el polvo se extrae con 10 ml de cloroformo y se filtra. El filtrado se evapora en un baño de vapor hasta sequedad. La dispersión en bromuro de potasio del residuo así obtenido presentará el mismo espectro infrarrojo que un estándar de referencia de amoxapina. (73)

2.1.6 Ensayos de Pureza

* Contenido

La USP XXII especifica que amoxapina no debe contener menos del 98.5% y no más del 101.0% calculado en base seca. (72)

* Punto de Fusión

175 - 176 °C (1)

* Residuo a la Ignición

no más del 0.1% (72)

* Pérdida al secado

no pierde más del 0.5% de su peso al secarse a 105°C por 4 horas. (72)

* Pureza cromatográfica

no más del 1.0% (72)

2.2 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS

2.2.1 Descripción (1)

Polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, inoloro.

2.2.2 Solubilidad

Libremente soluble en cloroformo, ligeramente soluble en metanol, poco soluble en acetona y prácticamente insoluble en agua.

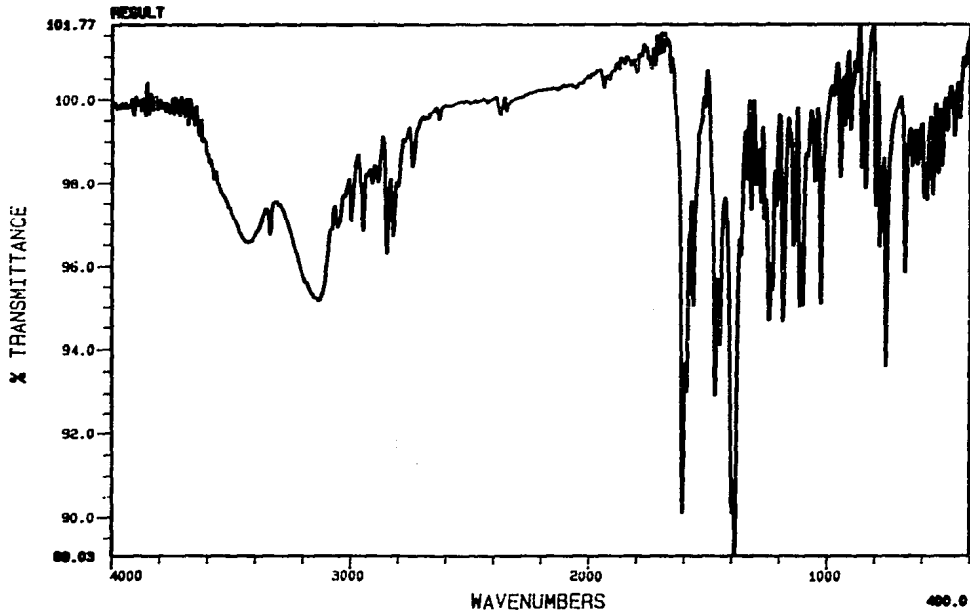
2.2.3 Estructura Cristalina

Cosulich (7) estudió la estructura cristalina de la molécula de amoxapina por difracción de rayos-X, encontrando que los cristales presentan forma ortorrómbica con los siguientes parámetros:

Eje a = 11.765 + 0.004 Å°

Eje b = 9.743 + 0.003 Å°

Eje c = 12.990 + 0.002 Å°



Nicolet Instrument
Corporation

ESPECTRO INFRARROJO DE AMOXAPINA
SCANS: 32 RES: 4.0

2.3 Origen (3)

J. Schmutz y colaboradores en 1967 informaron sobre un nuevo grupo de neurolépticos.

En especial el 2-cloro-11-(4 metil-1-piperazinil)-dibenzo [b,f]-1,4-tiazepina y oxazepina ambos con una estructura farmacológica típica para neurolépticos.

La farmacología de ambos derivados tiazepinicos y oxazepinicos fueron estudiados intensivamente y su buen efecto neuroléptico en psiquiatría está demostrado.

2.3.1 Patente (1)

Patente francesa 1,508,536 y patente U.S.A. 3,663,696 ambas para Am. Cyanamid.

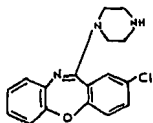
2.3.2 Obtención

Howell, C. y colaboradores reportan la preparación de amoxapina en dos trabajos.

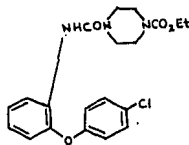
En mayo de 1970 (4) informan que una mezcla de 125 g de clorhidrato de o-(p-clorofenoxi)anilina y 100 ml de piridina son tratados lentamente con una solución de 90 ml clorocarbonato en 150 ml de éter y manteniendo a temperatura ambiente durante tres días para dar lugar al compuesto o-(p-ClC₆H₄O)C₆H₄NHCO₂Et.

Una solución de 70 g de éste último con 120 g de N-carboxipiperazina en 100 ml de benceno conteniendo metóxido de sodio es calentado por cinco días para dar el compuesto II.

Finalmente la mezcla de 10 g de II, 8 g de pentóxido de fósforo y 20 ml de POCl₃ se refluja un día para obtener amoxapina I.



I



II

En un segundo trabajo presentado en mayo de 1972 (5) los autores informan que la amoxapina puede prepararse mezclando o-(p-clorofenoxi)fenilcarbanilato de etilo, N-carbetoxipiperazina y un poco de óxido de sodio en benceno, esto se mantiene en un baño de vapor durante cinco días para dar lugar a 4-[(o-(p-clorofenoxi)fenil)carbamoil]piperazincarboxilato. La mezcla de este con pentóxido de fósforo y $POCl_3$ refluja por un día da lugar a la amoxapina.

CAPITULO III

ASPECTOS FARMACOLOGICOS

La farmacología comprende el estudio de la historia, origen, propiedades físicas y químicas, asociaciones, efectos bioquímicos y fisiológicos, mecanismo de acción, absorción, distribución, biotransformación, excreción y usos terapéuticos de los fármacos (8).

En el presente capítulo se revisarán algunos aspectos farmacológicos como son mecanismo de acción, efectos terapéuticos, efectos colaterales, dosis, indicaciones y contraindicaciones.

3.1 ETIOLOGIA DE LA ENFERMEDAD

Las dos manifestaciones más comunes de un trastorno psiquiátrico son la ansiedad y la depresión. La depresión, que es la base de nuestro tema de estudio, se define como la baja general y primaria de la afectividad (76).

La sintomatología que la depresión presenta puede ser muy variada.

Un paciente con depresión se siente triste, agobiado, ansioso, tenso y con sentimientos de culpabilidad. Cuando un caso presenta este cuadro el médico no tendrá problema alguno para diagnosticar un síndrome depresivo. Sin embargo no siempre el síndrome depresivo se presenta abiertamente, en muchas ocasiones el paciente no hará referencia alguna a emociones extrañas y solo reportará uno o más síntomas físicos. En estos casos el médico basándose en algún síntoma físico podrá diagnosticar una depresión enmascarada.

Los síntomas físicos característicamente asociados con la depresión son los siguientes:

* Insomnio de madrugada, en estos casos el paciente no tiene dificultad para conciliar el sueño por la noche, pero despierta demasiado temprano siendo incapaz de volver a dormir.

* Anorexia, esto es una notable falta de apetito que va por lo general asociada a pérdida de peso.

- * Falta de energía, el paciente se queja de no tener suficiente energía para desarrollar sus actividades habituales.
- * Falta de interés sexual, este síntoma puede ser muy indicativo ya que en el hombre la falta de deseo sexual a menudo tiene como resultado la impotencia.
- * Estreñimiento, este síntoma gastrointestinal es bastante lógico considerando el proceso general de retardación que ataca en muchas ocasiones a todos los sistemas del organismo. Este síntoma se torna con frecuencia crónico y grave.
- * Dolores y malestares vagos, la presencia de estos dolores y malestares se presentan en forma esporádica y no tienen un fundamento orgánico.

La coexistencia de depresión y ansiedad en un mismo paciente es muy frecuente en varios desordenes psiquiátricos. El termino empleado para describir este estado de coexistencia es ansiedad depresión mixtas. Se ha encontrado que la ansiedad depresión mixtas pueden existir aún cuando el paciente se queje de sólo una de estas emociones.

Los tipos de depresión se han clasificado de diferentes formas, en base a su origen, la depresión puede ser reactiva o endógena.

La depresión reactiva es aquella que al parecer representa primariamente la reacción a un sentimiento de una pérdida específica.

La depresión endógena tiene un origen interior desconocido y generalmente no parece tener relación con acontecimientos específicos de su vida.

De acuerdo a su sintomatología podemos hablar de depresión agitada o retardada.

En la depresión agitada los síntomas de ansiedad asociados con la depresión son de gran importancia. Los pacientes de este tipo están por lo general tensos, inquietos e irritables; son característicamente impacientes y nerviosos, experimentan insomnio y transpiran profusamente y con facilidad.

En la depresión retardada, por el contrario, se nota como característica principal una disminución general de todas las funciones físicas y vegetativas del individuo. Esta clase de pacientes no tiene suficiente energía para terminar su día de trabajo, se mueve con lentitud, incluso piensa y habla lentamente y pasa la mayor parte del tiempo durmiendo.

La depresión puede ser también neurótica o psicótica, dependiendo en que tipo de afección se presente como importante manifestación.

La depresión asociada con cualquier tipo de neurosis puede describirse como depresión neurótica, la asociada a una psicosis como depresión psicótica.

El paciente con depresión neurótica experimenta los síntomas característicos de la depresión pero en forma exagerada, a pesar de lo irracional de sus emociones, pensamientos, impulsos o temores exagerados el paciente se mantiene conciente de ello y no pierde el contacto con la realidad.

En la s psicosis por el contrario, el paciente presenta pérdida significativa del contacto con la realidad y la desintegración completa de la personalidad.

Las depresiones psicóticas pueden ser de origen reactivo o endógeno y en base a esto se denominan respectivamente, reacciones psicóticas depresivas y alteraciones afectivas graves.

Existen dos tipos específicos de alteraciones afectivas graves que son de interes para nuestro tema de estudio, el síndrome maniacodepresivo y la melancolía involutiva.

En el síndrome maniacodepresivo se presentan dos tipos de trastornos del estado de ánimo, la depresión y la manía. La manía es, por lo general, un estado de elación o excitación emotiva. El paciente que sufre de manía como manifestación de una afección psicótica, presenta emociones de euforia, triunfo, satisfacción propia y optimismo tan exageradas que tiende a cegar al paciente a la realidad.

El paciente que sufre manía puede mostrar al mismo tiempo otros síntomas extravagantes característicos de esta alteración, como pueden ser, extrema actividad motora o hiperactividad, manera de hablar acelerada y a gritos, extrema locuacidad, ideas que saltan rápidamente de un tema a otro (fuga de ideas), fácilmente irritable y colérico. Cuando el paciente que sufre de psicosis maniacodepresiva experimente un período de depresión, se habla de un episodio depresivo, y cuando se presenta un periodo de manía de un episodio maniaco.

El síndrome maniacodepresivo puede subdividirse en tres subtipos; en el primero, el paciente experimente sólo episodios depresivos, esta clase se conoce como síndrome maniacodepresivo tipo depresivo. En otro de estos subtipos el paciente experimenta sólo episodios maníacos y se define como síndrome maniacodepresivo tipo maníaco. En el tercer subtipo del síndrome maniacodepresivo el estado de ánimo del paciente

oscila en forma notable, pudiendo tener episodios maníacos y depresivos, este tipo se conoce como síndrome maniaco depresivo tipo circular o bipolar.

La melancolía involutiva es la depresión específicamente asociada a la edad avanzada.

El período involutivo de la vida es por lo general considerado como el principio de la menopausia en la mujer y el correspondiente período climatérico en el hombre.

Aunque la depresión se presenta característicamente en las psicosis que acabamos de describir, no hay que descartar que puede estar asociada a otros tipos de psicosis, como son los denominados estados paranoides y esquizofrénicos.

3.2 MECANISMO DE ACCION

Actualmente la terapia medicinal es lo más usado para el tratamiento de los trastornos depresivos antes mencionados. Específicamente amoxapina, que es nuestro tema de estudio, es un antidepresor que pertenece a la subclase de los antidepresivos tricíclicos, denominados dibenzoxacepinas.

El mecanismo de acción de la amoxapina aun no está bien definido, sin embargo la teoría biogénico-amínica de las alteraciones afectivas nos es de gran ayuda para explicar la hipótesis más aceptada hasta la fecha sobre el mecanismo de acción. (8)

La teoría biogénico-amínica de las alteraciones afectivas sugiere que la depresión es causada por la menor disponibilidad de cierto tipo de neurotransmisores en sitios receptores de la sinápsis cerebral, por otro lado indica que la manía es causada por la mayor disponibilidad de dichos neurotransmisores.

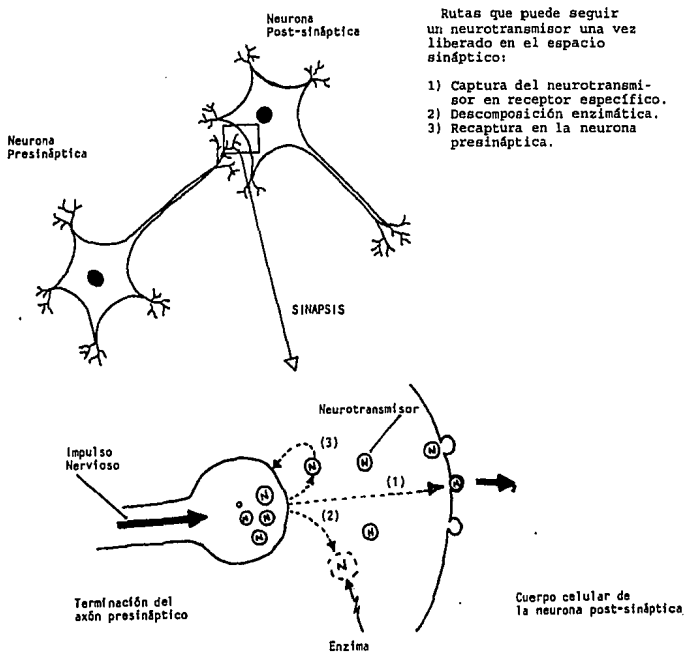
Se ha encontrado que los neurotransmisores llamados norepinefrina y serotonina (5-hidroxitriptamina) son probablemente los más importantes en el caso de la depresión. La norepinefrina se ha relacionado con las áreas cerebrales de motivación y conducta, y la serotonina con las áreas emotivas y del sueño.

La acción específica de amoxapina es el bloqueo de la recaptación de norepinefrina y serotonina en la sinápsis cerebral (9,10,12), siendo mayor la potencia para inhibir a este primero. (8,9)

Al bloquear la recaptación del neurotransmisor se logrará tener una mayor disposición de éste en la sinápsis mostrando así mejoría en el estado depresivo.

En la siguiente figura se podrá comprender mejor dicho mecanismo.

FIGURA 1



Rutas que puede seguir un neurotransmisor una vez liberado en el espacio sináptico:

- 1) Captura del neurotransmisor en receptor específico.
- 2) Descomposición enzimática.
- 3) Recaptura en la neurona presináptica.

El mecanismo de acción de la amoxapina se continúa estudiando, tratando de demostrar esta hipótesis que al parecer es la más viable así como los efectos sobre los receptores alfa-adrenergicos los cuales tienen gran importancia en el mecanismo de acción de la mayoría de los antidepresores.

3.3 EFECTOS TERAPEUTICOS

La amoxapina es indicada en individuos que presentan depresión neurótica o psicótica ya sea de tipo reactiva o endógena, pudiendo acompañarse de ansiedad o agitación.

El alivio sintomático proporcionado por amoxapina tiene la característica de presentarse en un período significativamente menor al del común de los antidepresores. En aproximadamente tres días de iniciada la terapia amoxapina logrará alivio en síntomas específicos como ideas suicidas, insomnio temprano, falta de interés en el trabajo y otras actividades y síntomas gastrointestinales. (9,16)

La amoxapina ha demostrado también que su efecto soporífero en tratamientos largos es mínimo al evaluar parámetros como latencia de sueño, tiempo total de sueño y tiempo para despertar. A pesar de no tener influencia en los períodos 1 y 2 si se puede notar incremento notable en los períodos 3 y 4 del sueño y el período REM se disminuye. Este efecto es especialmente notorio al inicio de la noche y tiende a niveles normales con el tiempo, de tal forma que el paciente con problemas de insomnio de madrugada verá superado este malestar sin tener somnolencia durante el día (17).

3.4 EFECTOS COLATERALES

El perfil de efectos colaterales de amoxapina ha sido estudiado extensamente en numerosos ensayos clínicos, en los cuales ha sido bien tolerado. El perfil de efectos colaterales es muy bajo y las reacciones adversas que se presentan son generalmente leves y características de los antidepresores tricíclicos.

Las reacciones que usualmente se presentan son somnolencia diurna y efectos anticolinérgicos como son visión borrosa, estreñimiento, cefalea, decremento del libido, náuseas y en ocasiones vómito y erupción cutánea. Aunque generalmente amoxapina presenta reacciones colaterales poco severas, habrá que tomar en consideración que presenta acción sobre otros sistemas pudiendo provocar en algunas ocasiones reacciones de mayor cuidado, como se ha encontrado en diversos estudios. (18)

3.4.1 ACCIONES SOBRE SISTEMA NERVIOSO

Las acciones que amoxapina puede presentar sobre sistema nervioso incluyen ansiedad, tensión nerviosa, insomnio, mareos, debilidad muscular o general y temblores. Todos estos síntomas pueden estar igualmente asociados con los trastornos depresivos y por tanto es imposible determinar si su incidencia se debe a el tratamiento médico o es manifestación de la enfermedad, sin embargo cualquiera que sea la causa se ha demostrado que el tratamiento con amoxapina presenta menor incidencia de estos casos en comparación con otros antidepresivos tricíclicos (imipramina y amitriptilina). (9,18)

3.4.2 ACCIONES SOBRE EL SISTEMA CARDIOVASCULAR

Los efectos cardiovasculares que se han reportado a causa de los tratamientos con amoxapina son normalmente los que se presentan con los antidepresivos tricíclicos como hipotensión ortostática, taquicardia sinusal, palpitaciones, síncope (desmayo) e hipertensión. Hasta la fecha la evidencia demuestra que el uso de amoxapina es menos riesgoso que otros antidepresivos ya que no ha presentado casos de arritmias, bloqueo cardiaco, infarto al miocardio o insuficiencia cardiaca congestiva. A pesar de estas características su uso en pacientes con trastornos cardiovasculares debe ser estrechamente vigilado. (9,18)

3.5 TOXICOLOGIA

Los estudios hasta ahora realizados han demostrado que la amoxapina es por lo menos tan segura como otros antidepresivos tricíclicos.

Estudios toxicológicos con ratones y ratas reportan una LD₅₀ en un rango de 78-165 mg/Kg en ratones y aproximadamente el doble para ratas, lo cual resulta en un radio terapéutico muy favorable (9).

Otros estudios sobre ratas empleando dosis menores a la tóxica (20-400 mg/Kg por día) y por periodos largos (21 meses) no revelan cambios hematológicos.

Se han reportado estudios en perros empleando dosis de 6 mg/Kg por día, en estos la amoxapina es bien tolerada, sin embargo en algunas hembras se encontró crecimiento de las glándulas mamarias sin reportarse efectos tumorales en ninguno de los animales (9).

Los estudios toxicológicos en humanos son limitados y los pocos resultados reportados son para sobredosis de amoxapina son efectos anticolinérgicos (midriasis, taquicardia sinusal y parálisis en íleo y vejiga) efectos neurológicos (depresión respiratoria, signos extrapiramidales, hiperpirexia, convulsiones y coma) y colapso cardiovascular (9,10). Entre otros casos reportados sólo se ha encontrado un caso en el cual una mujer de 29 años presentó galactorrea e hiperprolactemia (21).

Se recomienda precaución en el uso de amoxapina en pacientes con desordenes cardiovasculares, daños hepáticos, convulsiones y glaucoma de ángulo cerrado. (16)

3.6 REPRODUCCION Y TERATOLOGIA

Estudios reproductivos en animales señalan que ha dosis muy altas (64 mg/Kg por día durante 60 días) se presenta decremento en la fertilidad de ratas macho e incremento en la duración del ciclo estrogénico de ratas hembra. (9)

La administración de dosis muy altas de amoxapina en animales durante el período de organogénesis resulta en un incremento de resorsión fetal, muertes intrauterinas, nacimiento de productos muertos y mortalidad postnatal.

Sin embargo no se presenta decremento en el peso del producto al nacer, ni tampoco defectos morfológicos en los productos de ninguna de las especies estudiadas. (9)

Hasta la fecha no se han reportado estudios de teratogenicidad en humanos, por tal motivo la seguridad durante el embarazo aún no se establece y su uso está contraindicado durante el embarazo, lactancia y en niños menores de 15 años. (9,18)

3.7 INTERACCIONES

La asociación de amoxapina con algún otro medicamento puede presentar efectos no siempre favorables. (16,18)

Ejemplos de estos casos son los siguientes:

- * Acetazolamida; aumento de la acción antidepresiva.
- * Alcohol etílico; potenciación de depresión del S.N.C..
- * Anfetaminas; aumento del efecto amfetamínico.
- * Anticolinérgicos; potenciación del efecto anticolinérgico.
- * Anticoagulantes orales; aumento del efecto anticoagulante.
- * Anticonvulsivos; crisis convulsivas.
- * Acido ascórbico (dosis elevadas); aumento en la excreción del antidepresivo.
- * Barbitúricos; disminución de las concentraciones sanguíneas del antidepresivo.
- * Guanetidina; inhibidor del efecto antidepresivo.
- * Inhibidores de la MAO; intensa reacción de excitación, hiperpirexia y convulsiones.
- * Reserpina; inhibición del efecto de la reserpina.
- * Bicarbonato de sodio; aumento del efecto antidepresivo.
- * Simpaticomiméticos; aumento del efecto simpaticomimético.
- * Medicación tiroidea, posible aumento del efecto de cualquiera de los dos.

3.8 DOSIFICACION

La vía de administración de amoxapina es oral, en el mercado se encuentra disponible como DEMOLOX en tabletas de 25 y 50 mg. (2,16)

La dosis de amoxapina usadas en estudios clínicos han variado de 75 a 600 mg/día. La dosis sugerida para pacientes adultos ambulatorios al inicio del tratamiento es de 50 mg de 2 a 3 veces al día o 100-150 mg en una sola toma al acostarse. La dosis podrá ir en aumento hasta lograr la remisión completa de los síntomas sin llegar a exceder 400 mg/día.

Para el caso de ancianos o de pacientes muy debilitados se sugiere emplear dosis al 50% de las empleadas para adultos. Se inicia el tratamiento con 25 mg tres veces al día o el equivalente en una sola toma al acostarse. Si no se presenta intolerancia al tercer día aumentar a 50 mg tres veces al día y en caso necesario se puede aumentar cuidadosamente hasta 300 mg/día.

En pacientes hospitalizados la dosis inicial es de 50 mg en 2 o 3 tomas por día, sino se presenta intolerancia al tercer día aumentar a 100 mg. Si a lo largo de 2 semanas no ha sido suficiente la dosis se puede aumentar hasta 600 mg/día como máximo, debiendo investigar muy cuidadosamente la presencia de antecedentes anticonvulsivos.

La duración del tratamiento depende del tipo y grado de la afección pudiendo ser de 6 semanas a más de un año.

CAPITULO IV ESTUDIOS CLINICOS

La eficacia de amoxapina ha sido evaluada en diversos estudios clínicos, los cuales se han publicado a partir de 1970.

Para una mejor comprensión de este capítulo los diversos estudios han sido agrupados de acuerdo al diseño experimental empleado y presentando especial interés en la rapidez con que se presenta el efecto terapéutico, criterio para el diagnóstico, número de individuos en estudio y dosis.

4.1 ESTUDIOS ABIERTOS

Se han reportado 5 estudios clínicos abiertos (sin control o comparación con un placebo o agente antidepressivo estandar) con amoxapina.

Ota y colaboradores realizaron un estudio clínico con 9 pacientes diagnosticados como depresivos neuróticos, estos fueron tratados con amoxapina en dosis de 50 a 300 mg/día. A sólo una semana de iniciado el tratamiento se reportaron mejoras significativas, manteniéndose durante las 3 semanas que duró el estudio.

Uno de los pacientes presentó boca seca y agitación. (22)

Charampoulos y colaboradores reportaron efectos benéficos para tratamientos con amoxapina antes de dos semanas. No se especifica el tipo de depresión que se presenta en los pacientes en estudio.

De los 13 individuos tratados, dos de ellos presentan síntomas parkinsonianos como rigidez en lengua y dificultad para tragar, otro de los pacientes presentó bloqueo arterioventricular primario en su ECG, en dos casos más se reportó dificultad urinaria y efectos anticolinérgicos (boca seca, visión borrosa y constipación) se presentaron en poco más del 50% de los individuos. (23)

Kellner y colaboradores elaboraron un estudio en el cual se reporta que la acción antidepressiva de amoxapina se presenta de manera más rápida en los casos de depresión endógena y un poco después en los casos de depresión neurótica.

Los efectos anticolinérgicos aquí reportados fueron mínimos o ausentes.

Durante el estudio se administró medicación sedante no especificada (en dos casos) y antiemética (proclorperazina).
(24)

Otro de los estudios abiertos reportados es el realizado por Boutelle quien evalúa la eficacia de amoxapina administrada en programa de dosis única contra un programa de dosis dividida.

El autor afirma que ambos programas presentan mejoría en tan sólo una semana sobre algunos factores HAMD (Hamilton Psychiatric Rating Scale for Depression) como disturbios en el sueño, ansiedad, depresión y apatía.

La mejoría en ambos programas continúa durante 6 semanas que dura el estudio. (25)

Gallant y colaboradores por su parte estudiaron un grupo de 10 alcohólicos crónicos quienes de acuerdo a las escalas de HAMD y ZUNG (Zung Self-Rating Score for Depression) presentaban un estado de depresión. Al finalizar las cuatro semanas que duró el estudio se reportó mejoría de moderada a marcada en 9 de los 10 pacientes. (26)

Ver tabla No 1.

4.2 AMOXAPINA vs. AMITRIPTILINA SIN PLACEBO CONTROL

Los estudios clínicos reportados que se pueden incluir en esta clasificación son 8, en la mayoría de ellos la dosis de ambos fármacos fue de 1 a 1.

Aberg y Homberg realizaron un estudio con 58 pacientes, los cuales presentan un grado de depresión mayor o igual a 25 puntos en la escala de Hamilton y mayor o igual a 12 puntos en la escala de Beck.

La relación que reportan para la dosis de amoxapina y amitriptilina es de 1 a 1. Los resultados obtenidos fueron satisfactorios para ambos fármacos, 10 puntos de HAMD en una semana, sin embargo amoxapina presentó menos efectos anticolinérgicos y menor sedación. (27)

Kaumeier y Haase por su parte reportaron un trabajo que comprende el estudio de 50 individuos con amoxapina y amitriptilina en dosis equivalentes. El criterio de inclusión al estudio fue el grado de depresión según HAMD mayor o igual a 25 puntos y Beck mayor o igual a 12 puntos.

Los resultados reportados por los autores son que el grupo tratado con amoxapina presentó un mayor grado de mejoría que el grupo tratado con amitriptilina; la diferencia se reporta en HAMD como 3 puntos en 2 factores y en Beck como 5 puntos esto en una semana. (28)

Melo de Paula reporta el estudio de 50 individuos con depresión diagnosticada según HAMD mayor o igual a 25 puntos y según Beck mayor o igual a 12 puntos. Después de 3 semanas de estudio con dosis equivalentes de amoxapina y amitriptilina la mejoría que se presenta es favorable a amoxapina, aunque el inicio del efecto terapéutico no se inclina hacia ninguno de los fármacos según CGI (Clinical Global Impresión, evalúa la incidencia de la mejoría más no el grado de esta). Los autores reportan que en general el uso de amoxapina es más favorable. (29)

Fruensgaard y colaboradores realizaron el estudio de 48 pacientes con depresión endógena. De este trabajo concluyeron que no hay diferencia en el inicio terapéutico de amoxapina y amitriptilina usados en dosis equivalentes. Se observó que los pacientes tratados con amitriptilina presentaban más frecuentemente temblor y mareo. (30)

Hekimian y colaboradores desarrollaron un trabajo con 71 individuos con depresión no específicamente diagnosticada pero superior a 8 grados en la escala de Raskin. La dosis usada de los fármacos en este estudio no es equivalente ya que se administró en razón de 2 partes de amoxapina por 1 de amitriptilina. La aparición del efecto terapéutico fue favorable a amoxapina según las escalas de HAMD, ZUNG Y CGI. Dentro de este estudio se reporta un caso de sobredosis (1000 mg) el cual presentó ataques convulsivos. (31)

Donlon y colaboradores reportaron un estudio con 46 pacientes cuyo diagnóstico es principalmente depresión unipolar evaluada según HAMD y ZUNG como mayor a 25 y 50 puntos respectivamente. La dosis empleada fue en razón de 2 a 1 de amoxapina y amitriptilina. Al evaluar la rapidez con que se presenta el efecto terapéutico amoxapina fue superior a amitriptilina evaluando según ZUNG a los días 4 y 7. Por el contrario al evaluar según HAMD al día 4 y ZUNG al día 8 amitriptilina fue superior.

Se presentaron efectos anticolinérgicos equivalentes en ambos grupos. (12)

Yamhure y Villalobos presentaron un trabajo en el cual se estudian a 53 individuos, evaluados según HAMD y Beck en mayor a 25 y 12 puntos respectivamente. La dosis empleada de amoxapina y amitriptilina son equivalentes. Los resultados de su estudio los expresan en porcentajes de mejoría. Durante la primera semana se reportan 44 y 8% y para la segunda 74 y 67% para amoxapina y amitriptilina respectivamente. No se presentan datos ni análisis estadístico. (13)

Sethi y colaboradores reportan un estudio realizado con 54 pacientes evaluados según HAMD y Beck en mayor a 25 y 12 puntos respectivamente. Los autores declaran el empleo de dosis equivalente de los fármacos. A una semana del estudio no se presentan diferencias significativas entre amoxapina y amitriptilina. Los efectos colaterales reportados son los anticolinérgicos y son equivalentes para ambos grupos. En el grupo de pacientes tratados con amoxapina se presenta un caso de agitación motriz. (14)

Ver tabla No. 2

4.3 AMOXAPINA VS. IMIPRAMINA SIN PLACEBO CONTROL

Entre los estudios clínicos reportados encontramos que son 6 los que comparan imipramina y amoxapina sin emplear un placebo control.

Takahashi y colaboradores realizaron un estudio con 122 pacientes, quienes fueron sometidos a tratamiento con imipramina y amoxapina. El criterio de inclusión en el estudio así como la clasificación para el rango de dosis fue WHO-SADD (World Health Organization Scale for Standard Assessment of Patients with Depressive Disorders). A los pacientes con "depresión ligera" se administró una dosis inicial de 50 a 75 mg/día, y a aquellos con depresión moderada y depresión severa de 75 a 100 mg/día; aumentando gradualmente hasta alcanzar una dosis final de 300 mg/día. Los resultados que los autores reportan son que en la primera fase del estudio amoxapina fue superior a imipramina. Durante la semana 1 y 2 para el grupo de pacientes con depresión moderada, amoxapina resultó ser superior a imipramina.

En resumen para todos los grupos durante la primera semana del estudio el efecto terapéutico se presentó en 64.8% y en 36.8% de los pacientes tratados con amoxapina e imipramina respectivamente.

En general los efectos colaterales que se presentaron son similares para ambos grupos. (135)

Bajadia y colaboradores reportan un estudio con 66 pacientes los cuales fueron evaluados según HAMD y Beck siendo respectivamente su nivel mayor o igual a 25 y 12 puntos.

La dosis de amoxapina e imipramina es equivalente. Las conclusiones a que llegaron en sus estudios son que los fármacos son equivalentes en cuanto a rapidez en presentar el efecto terapéutico y efectos colaterales. (136)

Murasaki y colaboradores realizaron un estudio con 20 individuos, el cual fue enfocado a efectos endocrinos de los fármacos administrados.

El criterio de aceptación para el estudio no se especifica más se indica que los pacientes presentan el nivel de depresión en un rango amplio. La proporción en que se administraron los fármacos no pudo ser determinada ya que la dosis empleada no fue reportada.

Para concluir el trabajo los autores reportan que el grupo tratado con amoxapina presenta un incremento transitorio de los niveles promedio de prolactina durante una semana. (137)

Paprocki y colaboradores reportan un trabajo en el cual se someten a estudio 54 pacientes. El criterio de aceptación para el estudio fue establecido en mayor a 25 puntos según HAMD. La dosis promedio empleada de los fármacos es equivalente, 97.5 y 102.5 mg/día de amoxapina e imipramina respectivamente. Los autores reportan que durante la primera semana amoxapina presenta mejoría en 20 puntos de la escala HAMD mientras que imipramina lo hace en 18 puntos.

En total amoxapina resulta ser superior a imipramina en 5 puntos de la escala HAMD.

En este trabajo el grupo tratado con imipramina presenta más efectos anticolinérgicos colaterales. (138)

De Souza, Campos y colaboradores reportan un trabajo con 60 individuos con diferentes niveles de depresión, no se establece un criterio de aceptación. La dosis promedio de los fármacos empleados es equivalente.

Al cabo de una semana el grupo tratado con amoxapina presentó mejoría en 20 puntos y el tratado con imipramina en 22 puntos, sin embargo amoxapina fue superior a imipramina en el nivel de mejoría en uno de los puntos en la escala de HAMD.

Los efectos colaterales que se presentaron son similares para ambos grupos; aunque en el grupo de amoxapina se presentó un caso de bradiquinesia y uno de los pacientes tratados con imipramina manifestó efectos extrapiramidales. (39)

Holden y colaboradores realizaron un estudio con 29 individuos, no se especifica el criterio de inclusión ni la dosis media usada. Los autores reportan que no hay diferencia significativa para el inicio terapéutico de los fármacos y el grupo tratado con imipramina presentó con más frecuencia efectos colaterales tales como boca seca. (40)

Ver tabla No. 3

4.4 AMOXAPINA VS. IMIPRAMINA CON PLACEBO CONTROL

Se cuenta con 7 estudios clínicos que comparan el comportamiento de amoxapina, imipramina y un placebo.

Domínguez y colaboradores informan sobre un estudio realizado con 97 pacientes, evaluados según la escala de HAMD en mayor a 25 puntos. Las dosis promedio empleadas fueron para amoxapina 215 mg/día, para imipramina 102.5 mg/día y de placebo cápsulas iguales en número a las de los otros grupos.

Durante una semana se observó la mejoría de los pacientes siendo en orden decreciente como sigue amoxapina, imipramina y placebo. Los fármacos, reportan los autores, tienen mayor efecto farmacológico así como más efectos colaterales. El grupo tratado con imipramina presentó mayor hipotensión ortostática que el tratado con amoxapina. (41)

Smith reporta el estudio de 90 pacientes, todos evaluados conforme a la escala de Hamilton en mayor o igual a 20 puntos. Las dosis promedio de los fármacos empleados no se especifica pero se sabe que las dosis fluctuaron para amoxapina entre 300-600 mg/día, imipramina de 75-150 mg/día y de 3-6 cápsulas de placebo/día.

En la primera semana el autor no reporta diferencia entre los pacientes tratados con los fármacos, indicando sin embargo que los efectos de estos son mayores a los que presentan los pacientes tratados con placebo.

Al final del estudio (6 semanas) los tres grupos presentaron mejorías significativas. Los efectos colaterales en los pacientes tratados con los fármacos fueron similares y mayores que en aquellos tratados con placebo. (42)

Steinbook y colaboradores trabajaron con 28 individuos los cuales fueron evaluados según HAMD y ZUNG en el nivel de depresión mayor o igual a 20 y 50 puntos respectivamente. La dosis diaria promedio empleada de amoxapina fue de 250 mg. y de imipramina de 145mg, el placebo se administró de entre 4 a 12 cápsulas (no se especifica el promedio). Los resultados obtenidos por los autores no muestran una marcada diferencia en la rapidez con que se presentan los efectos terapéuticos entre los tres grupos, aunque sí hay diferencia en los puntos (no se especifican cuales) en los que la mejoría se presenta. Después de transcurridas las cuatro semanas que duró el estudio los tres grupos mostraron mejoría significativa. Se hace notar que dos de los individuos tratados con imipramina presentaron cambios en su electrocardiograma (bloqueo auricoluventricular). (43)

Rickels y colaboradores reportan uno de los trabajos más numerosos, en éste se estudiaron 158 pacientes los cuales se evaluaron en base a DSM-III (Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 3a. edición, Washington. American Psychiatric Association, 1980). Las dosis promedio empleadas no se especifican, se reportan los rangos en que se emplearon amoxapina de 75-200mg/día, imipramina 75-200mg/día y de placebo de 3-8 cap./día. Los autores no encontraron diferencia en cuanto al tiempo de aparición de los efectos terapéuticos. Los grupos tratados con ambos fármacos presentaron con mayor incidencia efectos colaterales. El grupo que recibió imipramina se reporta con mayor efecto sedante que el que empleo amoxapina. El 57% de los pacientes tratados con placebo respondieron al tratamiento. (44)

Wilson y colaboradores trabajaron con un grupo de 22 personas. No se especifica el criterio de inclusión al estudio. La dosis empleada de amoxapina es de 200-600mg/día, de imipramina de 60-300mg/día y de placebo de 2-6 cap./día; la dosis promedio no se reporta. El día tres después de iniciado el tratamiento se informa que amoxapina mejora 4 factores en la escala HAMD, imipramina un factor y el placebo dos factores.

Al finalizar el estudio, en el que sólo se evaluó la mejoría en los factores de la escala HAMD, no hay diferencia aparente entre los grupos tratados con amoxapina e imipramina. No se mencionan efectos colaterales. (45)

Fabre y colaboradores informan el estudio de 90 individuos, evaluados en mayor o igual a 20 puntos en base a la escala de HAMD. Para amoxapina e imipramina la dosis promedio utilizada es 122.5mg/día y 235mg/día, la dosis de placebo empleada no se especifica. En la primera semana el tratamiento con placebo presentó mayores efectos que los tratamientos con fármaco, esto evaluado según ZUNG. Al cabo del estudio los fármacos fueron más efectivos que el placebo. No se reporta diferencia entre la eficiencia del tratamiento con amoxapina e imipramina. Los efectos colaterales son iguales para los tres grupos. (46)

Kiev y Okerson reportan un estudio en el cual en la primera semana amoxapina presenta mayor mejoría que imipramina en tres puntos según HAMD y en un punto según CAR. Por otra parte en el mismo tiempo y evaluando según ZUNG imipramina presenta superioridad sobre amoxapina en un punto. En este trabajo el criterio de aceptación para los 90 pacientes estudiados fue como mínimo 20 puntos en la escala de HAMD. La dosis promedio reportada para amoxapina, imipramina y placebo son respectivamente 210mg/día, 105mg/día y 4.5cap./día. Al finalizar el tratamiento los tres grupos mostraron efectividad. Los efectos colaterales fueron similares para los grupos tratados con un fármaco y menores para aquel que empleó placebo. El grupo tratado con amoxapina presentó mayor excitación e impaciencia. (47)

Ver tabla No. 4

TABLA No 1

* ESTUDIOS ABIERTOS *

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS DIARIA PROMEDIO (mg)	APARICION DE EFECTOS	COMENTARIOS
Ota y col. 9 sujetos	neurosis depresiva	no especificada (50-300)	* primera semana HAMD 4 puntos * primera semana ZUNG 7 puntos	* frecuentes efectos anticolinérgicos
Charalampous 13 sujetos	no especificada	400 (100-900)	* segunda semana HAMD 5 puntos * segunda semana ZUNG 4 puntos	* efectos anticolinérgicos en media población. * síntomas Parkinson en dos pacientes. * bloqueo A-V de primer grado en un paciente.
Kellner y col. 13 sujetos	no especificada	130 (75-300)	no se reportan	* no se reportan efectos anticolinérgicos. * se encuentra respuesta más rápida en la depresión endógena.
Boutelle no se indica	HAMD 15	300	* al tercer día HAMD 3 puntos y score total.	* dosis individuales y divididas igual de eficientes. * grupo de dosis individual presenta más efectos anticolinérgicos.
Gallant y col. 10 sujetos	pacientes alcohólicos ZUNG 48	285 (150-500)	* cuarta semana con mejoras significativas en HAMD y ZUNG.	* se presentan efectos anticolinérgicos en la mayoría de los pacientes.

- * HAMD - Hamilton psychiatric rating scale for depression
- * ZUNG - Zung self-rating scale for depression

TABLA No 2 AMOXAPINA vs. AMITRIPTILINA SIN PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA + AMITRIPTILINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DOSIS	COMENTARIOS
Aberg y Homberg 58 sujetos	HAMD 25 Beck 12	145 (75-200)	140 (75-200)	* primera semana gpo. amitriptilina 10 puntos en HAMD * primera semana gpo. amoxapina 10 puntos en HAMD	1 : 1	* gpo. amoxapina presenta menos efectos anticolinérgicos. * sedación menor en gpo. amoxapina
Kaumeier y Haase 50 sujetos	HAMD 25 Beck 12	147 (75-217)	152 (72-205)	* primera semana en HAMD amoxapina amitriptilina. * primera semana en Beck amoxapina amitriptilina.	1 : 1	
Melo de Paula y col. 50 sujetos	HAMD 25 Beck 12	250 (145-265)	235 (130-375)	* al inicio no hay diferencia en CGI, amoxapina amitriptilina en la tercera semana	1 : 1	* amoxapina superior en conjunto. * algunos pacientes recibieron un antiparkinson. * amitriptilina produce más efectos anticolinérgicos. * amoxapina produce mayor hipotensión ortostática.
Fruensgaard y col. 48 sujetos	depresión endógena	no se indica (x-200)	no se indica (x-200)	no se encuentran diferencias.	1 : 1	* gpo. amitriptilina presenta más temblor y mareo.

TABLA No 2 AMOXAPINA vs. AMITRIPTILINA SIN PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA + AMITRIPTILINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DOSIS	COMENTARIOS
Hekimian y col. 71 sujetos	Raskin 8	176 (126-210)	90 (64-107)	* día 4 y 7 amoxapina amitriptilina en HAMD. * día 7 amoxapina amitriptilina en ZUNG. * día 4 y 7 amoxapina amitriptilina en CGI.	2 : 1	* sujeto por sobredosis (1 gr) presentó ataques. * con amoxapina 5 afecciones bipolares respondieron rápidamente y con amitriptilina solo una.
Dolon y col. 46 sujetos	HAMD 25 Beck 12 afecciones depresivas unipolares en su mayoría	250 (150-300)	125 (75-150)	* día 4 y 7 amoxapina amitriptilina en ZUNG. * amitriptilina amoxapina día 4 en HAMD y en ZUNG día 7.	2 : 1	* efectos anticolinérgicos similares para ambos grupos.
Yamhure y Villalobos 53 sujetos	HAMD 25 Beck 12	172.5 (75-300)	165 (75-300)	* en la semana 1 44t y 8t y semana 2 74t y 67t en amoxapina y amitriptilina respectivamente.	1 : 1	* se empleó trihexifenidil para controlar efectos extrapiramidales, no se menciona en que grupo. * no se incluye análisis estadístico.
Sethi y col. 54 sujetos	HAMD 25 Beck 12	210 (175-300)	207.5 (75-300)	no se encuentran diferencias en la semana 1.	1 : 1	* un paciente del grupo amoxapina con agitación motora. Otros efectos colaterales similares.

TABLA No 3

AMOXAPINA vs. IMIPRAMINA SIN PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA + IMIPRAMINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DOSIS	COMENTARIOS
Takahashi y col. 122 sujetos	WHO-SADD	variable según el grado de depresión	variable según el grado de depresión	* primera semana amoxapina imipramina 64.8t y 36.8t respectivamente.	1 : 1	* los dos grupos son comparables en cuanto a efectos colaterales.
Bagadia y col. 66 sujetos	HAMD 25 Beck 12	227.5 (192.5-232.5)	222.5 (195.0-232.5)	* no se reportan diferencias.	1 : 1	* efectos anticolinérgicos comparables para ambos fármacos.
Murasaki y col. 20 sujetos	no se especifica criterio de inclusión, amplio rango de afecciones depresivas.	no se indica (60-250)	no se indica (75-250)	* no se indica (el estudio está enfocado e efectos endócrinos)	no determinada.	* el grupo que empleó amoxapina muestra incremento en los niveles promedio de prolactina.
Paprocki y col. 54 sujetos	HAMD 25	97.5 (75-300)	102.5 (75-300)	* en la primera semana el score total según HAMD es amoxapina imipramina.	1 : 1	* gpo. imipramina muestra más efectos anticolinérgicos.
deSouza y col. 60 sujetos	no se especifica criterio de inclusión, amplio rango de afecciones depresivas.	132.5 (75-300)	140 (75-300)	* amoxapina imipramina en la primera semana.	1:1	* efectos extrapiramidales en un paciente tratado con imipramina. * efectos colaterales similares en ambos grupos.
Holden y col. 29 sujetos	no se especifica	no se indica (75-150)	no se indica (75-150)	* no se encuentran diferencias significativas entre ambos grupos.	1:1	* boca seca se presenta con más frecuencia en el grupo tratado con imipramina.

TABLA No 4

AMOXAPINA vs. IMIPRAMINA CON PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA * IMIPRAMINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DGSTIS	COMENTARIOS
Domínguez, y col. 97 sujetos	HMD 25	215 (100-400)	102.5 (50-200)	* amoxapina imipramina placebo en HMD en la primera semana	2 : 1	* los fármacos producen efecto y efectos colaterales más pronunciados que el placebo. * imipramina produce mayor hipotensión ortostática que amoxapina
Smith 90 sujetos	HMD 20	no se indica (300-600)	no se indica (75-150)	* no se reportan diferencias entre los activos en la primera semana, siendo superiores al placebo.	4 : 1	* efectos similares al cabo de las 6 semanas que dura la prueba. * efectos colaterales similares para los activos siendo mayores que en el placebo.
Steinbook y col. 28 sujetos	HMD 20	250 (200-600)	145 (100-300)	* no hay diferencias significativas.	2:1	* los tres grupos presentaron mejoría significativa en 4 semanas. * dos pacientes tratados con imipramina presentan cambios en su ECG.

TABLA No 4

AMOXAPINA vs. IMIPRAMINA CON PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA IMIPRAMINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DOSIS	COMENTARIOS
Rickels, y col. 158 sujetos	DSM-III5	no se indica (75-200)	no se indica (75-200)	* no se reportan diferencias.	1 : 1	* imipramina más sedante que amoxapina. * efectos colaterales más frecuentes con los activos. * 57% presenta respuesta al placebo.
Wilson y col. 22 sujetos	no se especifica	no se indica (200-600)	no se indica (50-300)	* amoxapina imipramina y placebo al tercer día.	4 : 1	* no se mencionan efectos colaterales. * no se marcan diferencias entre los activos.
Fabre y col. 90 sujetos	HAMD 20	122.5 (145-265)	235 (70-132.5)	* placebo activos según ZUNG en la primera semana.	2:1	* el tratamiento con activos fue superior al placebo al finalizar el estudio. * no se presenta diferencia en la eficacia de los activos. * efectos colaterales similares para los tres grupos.

TABLA No 4

AMOXAPINA vs. IMIPRAMINA CON PLACEBO CONTROL

AUTOR	CRITERIO DE INCLUSION	DOSIS AMOXAPINA	DIARIA + IMIPRAMINA	APARICION DE EFECTOS	RELACION DOSIS	COMENTARIOS
Kiev y Okerson 90 sujetos	HAMD 20	210 (no se indica)	105 (no se indica)	* amoxapina imipramina según HAMD, CGI y ZUNG en la primera semana.	2 : 1	* efectos colaterales similares para los activos y menos para el placebo. * excitación e impaciencia mayor para el grupo de amoxapina. * los tres grupos tratados presentaron mejoría.

- HAMD - Hamilton psychiatric rating scale for depression.
- ZUNG - Zung self-rating scale for depression.
- DSM-III - Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, third edition. Washington: Am.Psy Association, 1980.
- CGI - Clinical global impression scale.

CAPITULO V

METODOLOGIA ANALITICA

5.1 DETERMINACION EN MATERIA PRIMA

La valoración de amoxapina como materia prima puede realizarse por medio de una titulación no acuosa en la cual se pesa con exactitud aproximadamente 300 mg de amoxapina, se disuelve con 50 ml de ácido acético glacial y se titula con ácido perclórico 0.1 N, empleando cristal violeta como indicador. Realizar la determinación de un blanco para hacer las correcciones necesarias. Cada ml de ácido perclórico 0.1 N equivale a 15.69mg de amoxapina. (72)

5.2 DETERMINACION EN TABLETAS

Para la cuantificación de amoxapina en tabletas se puede llevar a cabo el siguiente método cromatográfico. Se pesa exactamente el equivalente a 50mg de amoxapina, se lleva a un matraz volumétrico de 50ml y se agita durante 20 minutos en 40ml de fase móvil. Aforar al volumen con fase móvil y filtrar. Del filtrado se toman 5ml y se llevan a un volumen de 50ml con fase móvil. Se empleará un estándar de referencia de una concentración conocida aproximada a 0.1mg/ml de amoxapina en acetoniitrilo. La fase móvil empleada está formada por:

cloruro de tetrametilamonio 1M	40 ml
Ac. fosfórico (1 en 5)	4.0 ml
acetoniitrilo	720 ml
fosfato monobásico de sodio	c.b.p. 2000 ml

Las condiciones cromatográficas seran:

detector	U.V. longitud de onda 254 nm
columna	octadecilsilano 4.6 x 250 mm
flujo	1.5 ml/min
volumen de inyección	10 µl

5.3 DETERMINACION EN FLUIDOS BIOLOGICOS

5.3.1 H.P.L.C.

Yang y Evenson informan sobre un método usado para la separación de 8 antidepresivos tricíclicos (entre ellos amoxapina) en plasma. (50)

Se realiza una extracción del plasma con cloroformo-éter seguido de la separación del extracto por medio de temperatura baja para así obtener una muestra limpia para el ensayo cromatográfico. Se emplea una columna Sorbax C-cianopropilsilano con fase móvil constituida de la siguiente manera 540ml de ácido acético 0.5M y 460ml de butilamina 0.03% en acetoneitrilo.

Los estudios realizados de estandar añadido para los fármacos en estudio y el estandar interno (7-hidroxioloxepina) dan un recobro del 91% a 102%. El límite de detección (sensibilidad) para cada uno de los fármacos en el plasma es de 5ng/mg y el método es lineal hasta 500ng/ml. La precisión en el ensayo (individual) y entre replicas del mismo producen un coeficiente de variación menor al 4%.

En 1983, Wong y Waugh desarrollaron un método analítico para determinar amoxapina y sus metabolitos en plasma. (51) El método consiste en una triple extracción seguida de la separación por cromatografía en fase inversa. Para la determinación de amoxapina se puede emplear una columna convencional C-18, no así para sus metabolitos para los cuales se requiere una de menor tamaño de partícula (5mcm). La fase móvil que se emplea es una solución de fosfatos 0.2mol/l.

Los coeficientes de variación entre muestra y entre día-día de análisis son respectivamente 5 y 8%.

La linealidad del método se conserva en concentraciones de 0 a 400mcg/l.

En este mismo año se informa que Tamura y Col realizaron la separación y determinación en plasma para varios antidepresivos tricíclicos en forma simultánea. (52) Se realizan dos extracciones, una con n-hexano y otra con acetato de etilo. Se emplea una técnica HPLC fase inversa utilizando tetrahydrofurano como fase móvil.

Beierle y colaboradores describen un método para la determinación en plasma de amoxapina y su metabolito 8-hidroxi amoxapina. (53) Inicialmente el fármaco es extraído del plasma (1ml) en una columna C-18 Bond-elut y la elución se realiza con acetato de amonio 10mM en metanol. Los eluatos se evaporan a 56-58 °C y se reconstituyen con 200µl de fase móvil.

La separación y cuantificación se realiza mediante una técnica HPLC fase normal, empleando una columna de sílica (4.6x250mm) con 5µm de tamaño de partícula y un detector U.V. a 254nm.

La fase móvil está formada por etanol:acetonitrilo:terbutilamina en una proporción de 98:2:0.05 a una velocidad de flujo de 2.0ml/min.

El estándar interno empleado fue trimipramina.

Los recobros obtenidos para los compuestos fueron de 97 a 100%. La linealidad del método se obtuvo en concentraciones de 25 a 1080ng/ml. El límite de detección es de 3ng/ml.

Johnson y colaboradores cuantificaron amoxapina y sus metabolitos en plasma desarrollando una técnica HPLC consistente en la extracción de los compuestos de interés con acetato de etilo previo ajuste de pH. (54)

El solvente es evaporado y se reconstituye el extracto con fase móvil.

La muestra es inyectada al sistema cromatográfico constituido por una columna cianopropilsilano y detector U.V. a 254nm. La fase móvil consiste en 65% de acetonitrilo y 35% de buffer de acetato de sodio 0.03M ajustado a pH 6.

La concentración mínima detectable es de 10ng/ml de plasma. La reproducibilidad y precisión del método se demostraron mediante el análisis de muestras de concentraciones entre 25 y 600ng/ml.

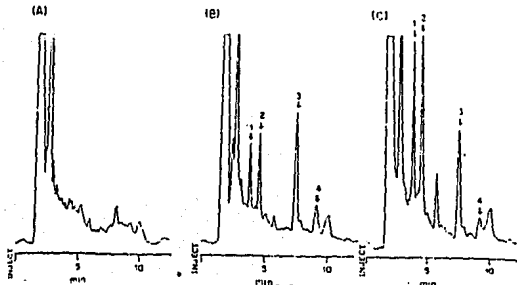
Suckow y Cooper trabajaron sobre una técnica HPLC para la determinación en plasma de amoxapina y sus metabolitos. (55) El fármaco y sus metabolitos son extraídos del plasma con tert-butanol.

El sistema cromatográfico está compuesto por una columna de sílica y un detector electroquímico. La fase móvil empleada consta de buffer de fosfato de potasio monobásico 0.05M y acetonitrilo (75:25) conteniendo ácido heptansulfónico 0.005M/l, 1.2 ml de butilamina/l y 1.0 ml de ácido fosfórico 85%/l. El límite de detección fue de 5ng/ml para todos los compuestos.

Kobayashi y colaboradores publican en 1985 un método HPLC fase inversa para la determinación de amoxapina y sus metabolitos en suero. (56)

A 1ml de suero se adiciona 0.1ml de buffer de acetatos 3M (pH 4.5) con 1ml. de beta-glucuronidasa/arisulfatasa y se incuba a 30°C por 20 horas. Se adicionan 200ng de carbamazepina que será empleado como estandar interno. A la mezcla se adiciona 0.5ml de metanol y se agita vigorosamente. Posteriormente se adiciona 1.5ml de ácido perclórico al 6% y se centrifuga durante 3 minutos a 11000 rpm. Al sobrenadante se adiciona 0.5ml de hidróxido de potasio 4N y se centrifuga nuevamente. El sobrenadante se agita con 5ml de una mezcla de éter etílico-acetato de etilo (85:15) durante 15 minutos. La fase orgánica se evapora con nitrógeno y el residuo se reconstituye con 200ml de trietilamina 1% (pH 2 ajustado con ácido fosfórico)-metanol (9:1).

Finalmente se inyectan 100mcl al sistema cromatográfico el cual estará constituido por una columna Cosmosil 5C18 (15cmX 4.6mm, tamaño de partícula 5mcm) y un detector U.V. a 254nm. Las condiciones de operación son, fase móvil de trietilamina 1% (pH 3 ajustando con ácido fosfórico):metanol:tetrahydrofurano en relación 70:20:10, a una velocidad de flujo de 1ml/min.



Cromatogramas del suero de voluntarios sanos antes (A) y después de tratamiento con amoxapina con (B) y sin (C) hidrólisis enzimática.

5.3.2 CROMATOGRAFIA DE GASES

Cooper y colaboradores presentan una técnica por cromatografía de gases para la determinación de amoxapina y sus metabolitos en suero y orina. (57)

La muestra debe ser previamente tratada; primeramente realizando la extracción con acetato de etilo, posteriormente se procede a la trifluoroacetilación de las funciones amino secundarias y finalmente se trimetilsililanzan los grupos fenólicos.

Las muestras de orina requieren una hidrólisis enzimática para liberar los compuestos de interés que se presentan conjugados.

Las condiciones cromatográficas son columna de vidrio con SP2100 3% en Supelcoport 100/200, el gas acarreador puede ser argón-etileno (95:5) o helio.

El detector empleado varía dependiendo del tipo de muestra analizada, para el caso de suero se emplea el de captura de electrones y para orina el de ionización de flama.

Lachatre y colaboradores reportan un trabajo en el cual se determinó amoxapina y sus metabolitos en plasma mediante cromatografía de gases. (58)

La extracción de los compuestos requeridos se realiza con acetato de etilo en presencia de carbonato de amonio seguidos de la trifluoroacetilación y sililación.

La separación se efectúa en una columna capilar y detector termoiónico.

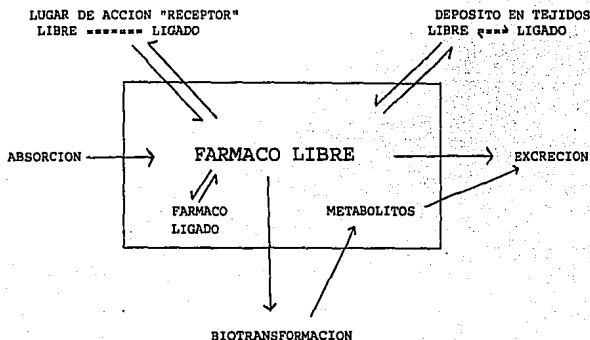
Se probaron clortiapina y 8-metoxiloxapina como estándar interno resultando ser el primero el que presentó menores coeficientes de variación.

El límite de detección para 7-hidroxiamoxapina, el compuesto más difícil de detectar, es de 5 ng/ml de plasma.

CAPITULO VI FARMACOCINETICA

6.1 FARMACOCINETICA

Para producir sus efectos característicos, un fármaco debe alcanzar concentraciones adecuadas en los sitios donde actúa, si bien esto es función de la dosis administrada, también lo es de la magnitud y velocidad de otros factores como son su absorción, distribución, metabolismo y excreción. La relación entre estos procesos y la concentración del fármaco en la biofase se ilustran a continuación: (8)



6.2 METABOLISMO

La biotransformación corresponde al proceso de conversión del fármaco en una entidad diferente que conduce generalmente a la inactivación de éste en el organismo.

El metabolismo de amoxapina se lleva a cabo en hígado dando lugar a dos derivados 8-hidroxiamoxapina y 7-hidroxiamoxapina. Ambos metabolitos se ha reportado, tienen efecto inhibidor de la recaptura de norepinefrina y serotonina.

En la mayoría de las especies animales estudiadas aproximadamente el 70% de amoxapina es metabolizado por hidroxilación aromática y conjugación a 7-hidroxiamoxapina, una cantidad más pequeña a 8-hidroxiamoxapina y el resto (5-10%) es excretado sin cambio.

A diferencia de los animales el hombre metaboliza amoxapina teniendo como principal metabolito 8-hidroxiamoxapina. (9)

6.3 ABSORCION

La mayoría de los fármacos se absorben por difusión pasiva, el proceso obedece a una cinética de primer orden. El proceso de absorción está en función del valor del pKa del fármaco, el pH del medio y la solubilidad del fármaco en lípidos, esto entre otros factores. (61)

La velocidad de absorción del fármaco está determinada por sus propiedades fisicoquímicas, la forma farmacéutica, factores fisiológicos o anatómicos y la dieta. (62)

Amoxapina es un compuesto lipofílico, por lo cual es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal. (9)

Laboratorios Lederle son los únicos que han reportado estudios farmacocinéticos de amoxapina. (18)

En el primero de ellos la administración oral de una sola dosis de 50 mg, produce en los voluntarios concentraciones pico en sangre de 29 a 34.8 ng/ml esto en un lapso de tiempo entre 1 y 2 hrs (tiempo promedio 90 min).

Otro de sus estudios informa de concentración pico promedio en sangre de 88.3 ng/ml en 1.5 hrs después de administrada una sola dosis de 150 mg de amoxapina.

Calvo y colaboradores informan sobre el estudio de 8 pacientes sanos, los que recibieron una sola toma de 100 mg de amoxapina. Se determinó la concentración en plasma del fármaco y sus metabolitos activos, obteniendo los siguientes resultados: (63)

COMPUESTO	CONC. PLASMA (ng/ml)	TIEMPO (a) (hrs)	TIEMPO DE VIDA MEDIA (b) (hrs)
AMOXAPINA	69.4	1.5	8.0
8-OH-AMOXAPINA	66.4	2.1	30.8
7-OH-AMOXAPINA	16.4	1.4	5.1

(a) Horas después de administrado el fármaco

(b) Aproximado

La relación entre la concentración plasmática de amoxapina y su efecto clínico no se ha establecido, sin embargo la propuesta más aceptada es aquella en la que asocian niveles de amoxapina más 8-hidroxi amoxapina entre 200 y 400 ng/ml. (18)

Estudios que respaldan esta propuesta son los realizados por Laboratorios Lederle y por Boutelle.

Laboratorios Lederle trabajó con 9 pacientes administrando en una sola toma diaria de 250 a 400mg (basado en el peso corporal) durante 4 semanas. Las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de administrada la última dosis fue para amoxapina de 40 a 170 ng/ml y para amoxapina más 8-hidroxi amoxapina de 260 a 585 ng/ml.

Boutelle por su parte estudio dos grupos, ambos recibieron 300mg. del fármaco la diferencia radicó en que un grupo lo recibió en una sola toma y el otro en dosis divididas. Después de tres semanas los 10 sujetos que recibieron la dosis dividida tuvieron niveles plasmáticos de amoxapina entre 17 y 93 ng/ml y de 8-hidroxi amoxapina entre 158 y 512 ng/ml.

A excepción de un paciente con concentraciones extremadamente bajas, los 13 pacientes que recibieron dosis única diaria alcanzaron concentraciones plasmáticas para el fármaco y su metabolito de 13 a 209 y 143 a 593 ng/ml respectivamente. (64)

6.4 DISTRIBUCION

La amoxapina se une en aproximadamente el 90% a las proteínas del plasma y posee un tiempo de vida media de 8 hrs (18,65)

Los estudios realizados por Laboratorios Lederle informan que el estudio de 20 voluntarios a los que se administró 150mg de amoxapina en una sola toma proporciona una curva de eliminación bifásica y un volúmen aparente de distribución calculado de 4600lts.

Narige y colaboradores realizaron estudios en ratas teniendo una rápida absorción en el tracto gastrointestinal y niveles plasmáticos máximos a 0.5 hrs.

La radioactividad empleada para marcar el fármaco se detectó en hígado, pulmón, riñón, bazo, corazón y pancreas en mayores concentraciones (10 veces mayor) que las encontradas en plasma sanguíneo. A diferencia de las concentraciones en cerebro, musculos y ojos que son las más bajas encontradas. (66)

Gelemborg estudió la aparición del fármaco en la leche de las ratas lactando así como el desarrollo de galactorrea en tratamiento con amoxapina.

En este trabajo se detectó el fármaco y su metabolito 8-hidroxiado en la leche de las mujeres en concentraciones menores a las del plasma sanguíneo. (19,21)

6.5 EXCRECION

La amoxapina es metabolizada en el hígado para dar lugar a sus dos metabolitos, 8hidroxiamoxapina y 7hidroxiamoxapina.

La excreción del fármaco y sus metabolitos es mediante orina y heces.

Mediante el empleo de amoxapina radioactivamente marcada se pudo determinar que más de dos terceras partes (69%) de la dosis administrada del fármaco es excretada en la orina y el 18% en las heces .

La excreción de amoxapina fue también estudiada utilizando una técnica de cromatografía de gases, aquí se determinó que en la orina las formas conjugadas (glucoronidos) prevalecen no así para la excreción en heces.

En este estudio que duró 6 días aproximadamente el 60% de la dosis administrada aparece en la orina siendo aquí la 7-hidroxiamoxapina el principal componente eliminado en las primeras 8 hrs. a pesar de ser la 8-hidroxiamoxapina el principal metabolito. (18,67)

Ver tabla No. 5

TABLA No. 5

CANTIDAD EXCRETADA EN HECES Y ORINA
 DESPUES DE ADMINISTRAR DOSIS UNICA DE 150mg A SEIS PACIENTES

PRODUCTO EXCRETADO	* % EXCRETADO DE LA DOSIS ADMINISTRADA			
	8 HRS.	24 HRS.	36 HRS.	6 DIAS
EN ORINA				
AMOXAPINA	1.4	1.8	1.9	2.0
8-HIDROXIAMOXAPINA	6.0	14.6	20.3	32.7
7-HIDROXIAMOXAPINA	13.6	20.2	22.5	25.2
TOTAL	21.0	36.6	44.7	59.9
EN HECES				
AMOXAPINA	---	---	0.8	1.1
8-HIDROXIAMOXAPINA	---	---	1.1	3.9
7-HIDROXIAMOXAPINA	---	---	0.6	1.6
TOTAL	---	---	2.5	6.6

* DETERMINADO POR CROMATOGRAFIA DE GASES

6.6 BIODISPONIBILIDAD Y BIOEQUIVALENCIA

La biodisponibilidad es la medida que indica la cantidad relativa del fármaco administrado que ha llegado a la circulación sistémica y la velocidad con la cual aparece en el torrente sanguíneo. La concentración del fármaco en sangre depende directamente de las propiedades del fármaco, la forma farmacéutica y la vía de administración. (68)

La biodisponibilidad de un fármaco puede ser caracterizada por dos importantes parámetros:

- * El área bajo la curva obtenida al graficar concentración del fármaco en sangre o plasma contra el tiempo después de que el fármaco se administra oralmente.
- * La altura del pico de concentración máxima en relación con el tiempo en que esto se alcanza.

El área bajo la curva es uno de los parámetros más útiles en farmacocinética porque es directamente proporcional a la cantidad total del fármaco que se alcanza en el compartimiento central.

Si el área bajo la curva para el fármaco administrado oralmente es igual a la obtenida por el fármaco administrado por vía intravenosa en una dosis equivalente, el fármaco es 100% biodisponible. Si la relación de áreas es menor a la unidad no es completamente biodisponible y las causas posibles de esto son que el fármaco sea pobremente absorbido, que sea metabolizado al entrar a la circulación sistémica o bien una combinación de estos factores. (69)

Las diferencias de biodisponibilidad pueden provenir de tres fuentes principales: (70)

- * Forma farmacéutica empleada
- * Fabricante de una misma forma farmacéutica
- * Lote a lote de la forma farmacéutica de un mismo fabricante.

Cuando se determina la biodisponibilidad relativa del fármaco entre dos o más formulaciones o bien se compara una nueva formulación con una formulación estandar se habla de un estudio de bioequivalencia. (71)

Laboratorios Lederle, fabricantes de amoxapina, son los que han realizado estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia. (72)

Se encuentra reportado que los estudios de biodisponibilidad se iniciaron estableciendo la disponibilidad de amoxapina en cápsulas de 50mg en comparación de un estandar líquido. Ver tabla No. 6

Los estudios anteriores dieron lugar al estudio de la bioequivalencia de las cápsulas de 50mg en comparación con tabletas de 25,50,100 y 150mg
Se reporta un estudio de bioequivalencia realizado en 20 sujetos adultos de sexo masculino a quienes se administró 150mg de amoxapina en cápsulas o bien tabletas. Se tomaron durante las siguientes 48 horas muestras de sangre a intervalos establecidos.
Mediante estudio estadístico se determinó que tan significativa resultaría cualquier diferencia entre la concentración en sangre de amoxapina y sus metabolitos para las dos formas farmacéuticas administradas. Únicamente se encontró diferencia estadística entre las concentraciones de los metabolitos en sangre a 0.75 horas, ver tabla No. 6.
Ninguna otra diferencia significativa se encontró entre las cápsulas y las tabletas de 50mg en cuanto a concentración máxima alcanzada, tiempo de concentración máxima o área bajo la curva.
Esta investigación demuestra la bioequivalencia de las tabletas de 50mg.
De manera similar, se menciona, se ha determinado la bioequivalencia de las tabletas de 25, 100 y 150mg

TABLA No. 6

ESTUDIO DE BIODISPONIBILIDAD PARA
AMOXAPINA ADMINISTRADA EN
CAPSULAS Y TABLETAS DE 50 mg.

ESTUDIO REALIZADO EN 20 PACIENTES A LOS QUE SE ADMINISTRO AMOXAPINA
EN DOSIS ORALES DE 150mg MEDIANTE CAPSULAS Y TABLETAS DE 50mg.

TIEMPO DE MUESTRO (%)	NIVEL SANGUINEO PROMEDIO DE (ng/ml+SD) **					
	AMOXAPINA		8-HIDROXIAMOXAPINA		7-HIDROXIAMOXAPINA	
	CAPSULAS	TABLETAS	CAPSULAS	TABLETAS	CAPSULAS	TABLETAS
0	0.15±0.37	0.05±0.22	0.65±0.99	1.25±1.29	0.00±0.00	0.00±0.00
0.5	4.9±5.7	18.7±21.9	3.05±2.93	10.0±10.2	0.80±0.95	2.55±3.17
0.75	41.7±29.4	58.6±52.1	24.9±18.3	40.7±33.8	5.95±4.88	10.6±9.3
1.0	97.0±59.3	82.7±58.2	69.7±41.6	71.7±42.7	16.3±10.7	17.0±10.8
1.5	1064±69.3	88.3±56.8	1199±61.8	1078±44.6	22.6±13.4	18.9±8.9
2.5	53.8±37.7	58.8±55.4	97.0±34.9	1013±46.6	11.4±4.8	12.6±10.4
4	32.7±23.4	31.8±20.2	82.3±31.9	78.0±33.0	6.25±2.67	5.85±3.31
8	20.9±14.2	22.2±13.4	67.7±26.0	71.7±26.2	3.80±2.09	3.30±1.63
12	15.0±12.0	13.9±7.7	63.5±26.1	64.9±25.0	2.35±1.42	2.70±1.72
24	6.15±4.83	4.95±2.80	43.0±17.6	41.7±15.0	0.80±1.01	0.70±0.80
48	1.05±1.00	1.10±1.48	23.5±9.4	24.0±11.7	0.15±0.37	0.15±0.37
PICO DEL NIVEL PLASMATICO	1181±67.6	1143±68.4	1249±57.0	1242±51.8	23.6±12.8	24.1±10.8
TIEMPO*** DEL PICO	1.34±0.47	1.64±1.58	1.98±1.49	1.73±0.55	1.31±0.30	1.33±0.49
AREA BAJO LA CURVA # (0-12 hrs)	399±254	396±218	869±322	879±292	76.1±33.1	74.5±30.1
AREA BAJO LA CURVA# (0-24 hrs)	526±346	509±268	1508±565	1519±506	95.0±44.1	94.9±37.9
AREA BAJO LA CURVA# (0-48 hrs)	612±397	582±307	2305±862	2306±791	106.4±53.7	105.1±42.9

- * hrs. DESPUES DE ADMINISTRADO EL FARMACO
- ** ANALISIS ESTADISTICO DE VARIANZA USADO PARA LA DETERMINACION DE LA DIFERENCIA SIGNIFICATIVA ENTRE LOS DATOS.
- *** EXPRESADO EN HORAS DESPUES DE ADMINISTRADO EL FARMACO
- # EXPRESADO EN ng/ml hr.

R E S U M E N

El principio activo denominado amoxapina es un agente antidepresor químicamente clasificado dentro del tipo de las dibenzoxazepinas.

Es un polvo cristalino blanco o ligeramente amarillento, incoloro, poco soluble en agua, soluble en solventes orgánicos y cristaliza en forma ortorrómbica.

Actualmente la hipótesis más aceptada para explicar el mecanismo de acción es la teoría biogenico-amínica de las alteraciones afectivas.

Esta teoría atribuye la depresión a una menor disposición de neurotransmisores en la sinápsis cerebral, de tal forma que al bloquear amoxapina la recaptación de neurotransmisores, específicamente norepinefrina y serotonina, la mayor disposición de estos ayudará a mejorar los síntomas depresivos.

Amoxapina se considera superior a otros antidepresivos tricíclicos debido a que su acción terapéutica se presenta en aproximadamente 3 días después de iniciado el tratamiento, a diferencia de aproximadamente 1 semana que se requiere para otros activos, además de tener mínimos efectos soporíferos. Sus efectos colaterales son poco severas, en ocasiones se puede presentar somnolencia diurna, visión borrosa, estreñimiento, cefalea, náuseas y en general efectos anticolinérgicos. A nivel cardíaco a demostrado ser superior a otros antidepresivos ya que no se han reportado casos de arritmias, bloqueos cardíacos, infartos al miocardio o insuficiencia cardíaca congestiva. Los estudios toxicológicos hasta la fecha reportados han demostrado que amoxapina es por lo menos tan segura como otros antidepresivos tricíclicos.

Amoxapina se administra por vía oral, encontrándose en el mercado nacional en tabletas de 25 y 50 mg. La dosificación y duración del tratamiento varia dependiendo del tipo y grado de afección que se este tratando. Normalmente se inicia con una dosis diaria de 100mg la cual irá aumentando gradualmente hasta lograr la remisión de los síntomas sin exceder 400 mg/día.

La metodología analítica que se ha reportado a la fecha es en su mayoría para la determinación de amoxapina en fluidos biológicos por HPLC y CG, sin embargo recientemente ya se puede encontrar su valoración en materia prima y tabletas.

El metabolismo de amoxapina se lleva a cabo en hígado dando lugar a los derivados 8 y 7-hidroxi amoxapina. La absorción del fármaco se da de forma rápida en el tracto gastrointestinal.

B I B L I O G R A F I A

- 1 .- Merck Index, 10th. edition, pp 83, 1983.
- 2 .- Elks, J. y Genellin, C.R., Dictionary of Drugs, 1st. edition, U.S.A., 1990.
- 3 .- Schmutz, J. y col., Helv. Chem. Acta 50, pp 245, 1967.
- 4 .- Howell, C. y col., Antidepressant 2-chloro-11-(1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]oxazepine, Brit. 1, 192, 812, pp 4, 1970.
- 5 .- Howell, C. y col., Treatment of depression with 2-chloro-11-piperazinyl-dibenz-[b,f][1,4]oxazepines and its acid addition salts. U.S. 3, 663, 696, pp 4, 1972.
- 6 .- Remington, Farmacia, 17a. edición, pp 1489, 1987.
- 7 .- Cosulich, D.B. y Lovell, F.M., The x-ray crystal structures of loxapine and amoxapine, Acta Crystallogr. Sect. B, pp 114-54, 1977.
- 8 .- Goodman, A. y col, The pharmacological basis of therapeutics, 8th edition, pp 3-32 y 405-414, 1990.
- 9 .- Lydiar, R. y Gelenberg, A.J., Amoxapine-An antidepressant with some neuroleptic properties?, Pharmacotherapy 3 (3), pp 163-78, 1981.
- 10.- Coupet, J. y col., 2-chloro-11(1-piperazinyl)-dibenz-[b,f][1,4]-oxazepine (amoxapine) an antidepressant with antipsychotic properties-a possible role for 7-hydroxyamoxapine, Biochem. Pharmacol 28, pp 2514-5, 1979.
- 11.- Greenblatt, E.N., Hardy R.A. y Kelly R.G., Amoxapine, Pharmacol. Biochem. Prop. Drug Sub., 2, pp 1-19, 1979.
- 12.- Ban, T.A. y Wilson W.H., Amoxapine a review of literature, Int. Pharmac., 15, pp 166-70, 1980.
- 13.- Greenblatt, E.N. y Lippa A.S., The neuropharmacological actions of amoxapine, Pharmacodyn. Ther., 233(1), pp 107-35, 1978.
- 14.- Chermat, R. y Simon, P., Amoxapine in experimental psychopharmacology: a neuroleptic or an antidepressant?, Arzneimittel-Forsch., 29(5), pp 814-20, 1979.
- 15.- Coupet, J., Fisher, S.K. y col., Interaction of amoxapine with muscarinic cholinergic receptors: an in vitro assessment, Europ. Jour. Pharm., 112, pp 231-235, 1985.

- 16.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas, 39a. Ed., 1993.
- 17.- Brebbia, D.R., Branchey, M.H. y col., Effects of amoxapine on electroencephalographic stages of sleep in normal human subjects, *Psychopharmacology*, 45 (1), pp 1-7, 1975.
- 18.- Amoxapine; Asendin. Pearl River, N.Y.; Lederle Laboratories, 1980.
- 19.- Amoxapine-A new antidepressant, *Med.Lett.Drugs Ther.*, 23 (8), pp 39-40, 1981.
- 20.- Taylor, R. y Crooks, C.R., The determination of amoxapine in human fatal overdoses, *J.Anal.Toxicol.*, 6 (6), pp 309-11, 1982.
- 21.- Gelenberg A.J., Galactorrhea and hyperprolactinemia associated with amoxapine therapy, *JAMA*, 242 (Oct.), pp 1900-01, 1979.
- 22.- Ota K.Y., Turek I., Kurland A.A., Clinical trial of amoxapine with depressed patients, *Curr.Ther.Res.*, 14, pp 381-9, 1972
- 23.- Charalampous K.D., Amoxapine: A clinical evaluation in depressive syndromes, *Curr.Ther.Res.*, 14, pp 657-63, 1972.
- 24.- Kellner R., Freese M.L., Feigelman D.O. et al., A pilot study of amoxapine in depressed patients, *Curr.Ther.Res.*, 14, pp 449-59, 1972.
- 25.- Boutelle W.E., Clinical response and blood levels in the treatment of depression with a new antidepressant drug, amoxapine, *Neuropharmacology*, 19, pp 1229-31, 1980.
- 26.- Gallant D.M., Bishop M.P., Guerro-Figueroa R., A preliminary evaluation of a potential antidepressant compound, *Curr.Ther.Res.*, 13, pp 364-8, 1971.
- 27.- Aberg A., Holmberg G., Controlled trial of a new antidepressive, amoxapine, in comparison with amitriptyline, *Curr.Ther.Res.*, 22, pp 304-15, 1977.
- 28.- Kaumeier H.S., Haase H.J., A double-blind comparison between amoxapine and amitriptyline in depressed inpatients, *Int.J.Clin.Pharm.Ther.Tox.*, 18, pp 177-84, 1980.
- 29.- Melo de Paula A.J.M., Heckert U., Abizaid W. et al., Amoxapine and amitriptyline: a double-blind study in depressed patients, *A Folha Medica*, 75, pp 165-9, 1977.
- 30.- Freunsgaard K., Hansen C.E., Korsgaard S., et al., Amoxapine versus amitriptyline in endogenous depression: a double-blind study, *Acta Psychiatr.Scand*, 59, pp 502-8, 1979.

- 31.- Hekimian L.J., Friendhoff A.J., Deever E., A comparison of the onset of action and therapeutic efficacy of amoxapine and amitriptyline, *J.Clin.Psychiatry*, 39, pp 633-7, 1978.
- 32.- Dolon P.T., Biertuemphel H., Willenbring M., Amoxapine and amitriptyline in the outpatient treatment of endogenous depression, *J.Clin.Psychiatry*, 42, pp 11-5, 1981.
- 33.- Yamhure A., Villalobos A., Amoxapine: double-blind comparative clinical trial of amoxapine and amitriptyline in depressed hospitalized patients, *Curr.Ther.Res.*, 21, pp 502-6, 1977.
- 34.- Sethi B.B., Sharma I., Singh H., et al., Amoxapine and amitriptyline: A double-blind study in depressed patients, *Curr.Ther.Res.*, 25, pp 726-37, 1979.
- 35.- Takahashi R., Sakuma A., Hara T., et al., Comparison of efficacy of amoxapine and imipramine in a multi-clinic double-blind study using the WHO schedule for a standard assessment of patients with depressive disorders, *J.Int.Med.Res.*, 7, pp 8-18. 1979.
- 36.- Bagadia V.N., Shah L.P., Pradhan P.V., et al., A double-blind controlled study of amoxapine and amipramine in cases of depression, *Curr.Ther.Res.*, 26, pp 417-29, 1979.
- 37.- Murasaki M., Yakamodo H., Aburai K., et al., Effect of long term administration of antidepressants (amoxapine and imipramine) on serum anterior pituitary hormon levels in patients with depression and depressive states, *Horomon to Rinsho*, 27, pp 509-25, (1979).
- 38.- Paprocki J., Bustamante L.S., Peiyoto M.P.B., et al, A double-blind comparison of amoxapine and imipramine in depression, *A Folha Medica*, 74, pp 197-210, 1977.
- 39.- De Souza Campos J., Delgado J.A.C., Versiani M., A double-blind comparative study between amoxapine and imipramine in the treatment of depression, *A Folha Medica*, 75, pp 2, 1977.
- 40.- Holden J.M.C., Kerry R.J., Orme J.E., Amoxapine in depressive illness, *Curr.Med.Res.Opin.*, 6, pp 338-41, 1979.
- 41.- Domínguez R.A., Jacobson A.F., Goldstein B.J., et al., A placebo-controlled comparison of amoxapine and imipramine in the treatment of depressed outpatients, *Curr.Ther.Res.*, 29, pp 714-27, 1981.

- 42.- Smith R.C., Amoxapine, imipramine and placebo in depressive illness, *Curr.Ther.Res.*, 18, pp 346-53, 1975.
- 43.- Steinbook R.M., Jacobson A.F., Weiss B.L., et al., Amoxapine, imipramine and placebo: a double-blind study with pretherapy urinary 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol levels, *Curr.Ther.Res.*, 26, pp 490-6, 1979.
- 44.- Rickels K., Case G., Werblowsky J., et al., Amoxapine and imipramine in treatment of depressed outpatients a controlled study, *Am.J.Psychiatry*, 138, pp 20-4, 1981.
- 45.- Wilson I.C., Loosen P.T., Pettus C.W., et al., A double-blind clinical comparison of amoxapine, imipramine and placebo in the treatment of depression, *Curr.Ther.Res.*, 22, pp 620-7, 1977.
- 46.- Fabre L.F., Mc Lendon D.M., Gainey A., Double-blind placebo-controlled comparison of amoxapine and imipramine in depressed patients, *Curr.Ther.Res.*, 22, pp 611-9, 1977.
- 47.- Kiev A., Okerson L., Comparison of the therapeutic efficacy of amoxapine with that of imipramine. A controlled clinical study in patients with depressive illness. *Clin.TrialsJ.*, 16, pp 68-72, 1979.
- 48.- Cooper D.S., Gelenberg A.J., Wojcik J.C., et al., The effect of two antidepressants, amoxapine and imipramine, on serum prolactin levels, *Arch.Int.Med.*, 141, pp 1023-5, 1981.
- 49.- Gelenberg A.J., Amoxapine, a new antidepressant appears in human milk, *J.Nerv.Ment.Dis.*, 167, pp 635-6, 1979.
- 50.- Yang S., Evenson M.A., Simultaneous liquid chromatographic determination of antidepressant drugs in human plasma, *Anal.Chem.*, 55(7), pp 994-8, 1983.
- 51.- Wong S.H.Y., Waugh S.W., Determination of the antidepressants maprotiline and amoxapine and their metabolites in plasma by liquid chromatography, *Clin.Chem.*, 29(2), pp 314-18, 1983.
- 52.- Tamura T., Kishimoto A., et al., Separation and simultaneous determination of tricyclic antidepressants by high performance liquid chromatography (HPLC), *Kyushu Shinkei Seishin Igaku*, 29(2), pp 256-61, 1983.
- 53.- Beierle F.A., Hubbard R.W., Liquid chromatographic separation of antidepressant drugs: amoxapine and maprotiline, *Ther.Drug.Monit.*, 5(3), pp 293-301, 1983.

- 54.- Johnson S.M., Nygard G., Khalil S.K., Isocratic liquid chromatographic method for the determination of amoxapine and its metabolites, *J.Pharm.Sci.*, 69, pp 403-8, 1984.
- 55.- Suckow R.F., Cooper T.B., Determination of amoxapine and its metabolites in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection, *J.Chromatogr.*, 338(1), pp 225-9, 1985.
- 56.- Kobayashi A., Sugita S., Nakazawa K., Determination of amoxapine and its metabolites in human serum by high-performance liquid chromatography, *Neuropharmacology*, 24(12), pp 1253-56, 1985.
- 57.- Cooper T.B., Kelly R.G., GLC analysis of loxapine, amoxapine and their metabolites in serum and urine, *J.Pharm.Sci.*, 68(2), pp 216-19, 1979.
- 58.- Lachatre G., Novaille Y., Merle L., et al., Gas chromatographic determination of loxapine and its five principal metabolites in human plasma, *Bull.Soc.Pharm.Bordeaux*, 121(3-4), pp 117-24, 1982.
- 59.- Rohring T.P., Backer R.C., Amoxapine overdose report of two cases, *J.Anal.Toxicol.*, 10(5), pp 211-212, 1986.
- 60.- Chen N.B., Schaffer M.I., et al., Analysis of blood and tissues for amoxapine and trimipramine, *J.Forensic.Sci.*, 28(1), pp 116-21, 1983.
- 61.- Helman J., *Farmacotecnia teórica y práctica*, 1a. Edición, Ed. Cfa.Editorial Continental S.A., pp 2486-2538, México, 1981.
- 62.- Jung H., Criterios para los estudios de biodisponibilidad, *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 18(2), pp 3-7, 1987.
- 63.- Calvo B., García M.J. y Pedraz J.L., Pharmacokinetics of amoxapine and its active metabolites in healthy volunteers after oral administration of a dose of 100mg., *Biopharm.Pharmacokinet.Eur.Congr.* 2nd., pp 149-55, 1984.
- 64.- Boutelle W.E., Clinical response and blood levels in the treatment of depression with a new antidepressant drug, amoxapine, *Neuropharmacology*, 19, pp 1229-31, 1980.
- 65.- Dugas J.E., Weber S.S., Amoxapine, *Drug.Intell.Clin.Pharm.*, 16(3), pp 199-204, 1982.

- 66.- Narige T., et al., Study of the absorption, distribution, metabolism and excretion of amoxapine in rats, Yakuri to Chiryo, 9(5), pp 1885-92, 1981.
- 67.- Tasset J.J., Pesce A.J., Amoxapine in human overdose, J.Anal.Toxicol., 8(3), pp 124-8, 1984.
- 68.- Rowland M., Influence of route of administration on drug availability, J.Pharm.Sci., 61, pp 70-74, 1972.
- 69.- Metzler C.M., Bioavailability - A problem inequivalence, Biometrics, 30, pp 309-17, 1974.
- 70.- Chasseaud L.F., Taylor T., The bioavailability of drugs from formulations after oral administration, Ann.Rew.Pharmacol., 14, 35-46, 1974.
- 71.- Varley A., The generic inequivalence of drugs, J.A.M.A., 206(8), pp 1745, 1968.
- 72.- United States Pharmacopea XXII, Suplemento 3, pp 2315, U.S.A., 1990.
- 73.- United States Pharmacopea XXII, Suplemento 5, pp 2570-1, U.S.A., 1991.
- 74.- Martindale, The Extra Pharmacopoeia, 30th. Ed., pp 243-250, Londres, 1993.
- 75.- Uriarte V., Neuropsicofarmacología, 3a.Ed., pp 10-17, México, 1988.
- 76.- Patiño J.L., Psiquiatría Clínica, 2a. Ed., pp 180-190, México, 1990.
- 77.- Lawrence C.K., Psiquiatría Clínica Moderna, 9a. Ed., pp 164-165, México, 1983.