

00570

2

28j



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA
BIODISPONIBILIDAD DE OXICARBAMAZEPINA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS
(FARMACIA - QUIMICA FARMACEUTICA)

P R E S E N T A :

Q.F.B. MARIA DE LOURDES BEATRIZ MAYET CRUZ



MEXICO, D. F.

1995

FALLA DE ORIGEN

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).

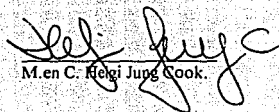
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

JURADO ASIGNADO:


PRESIDENTE: Dra. Ma. Dolores Ramírez.
PRIMER VOCAL: M. en C. Juan Manuel Rodríguez.
SECRETARIO: M. en C. Margarita Rodríguez.
PRIMER SUPLENTE: M. en C. Hilda Cárdenas.
SEGUNDO SUPLENTE: M. en C. Marcela Hurtado.

Lugar donde se desarrolló el tema:
Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía.
Laboratorio de Biofarmacia, Departamento de Bioquímica y Farmacia.
División de Estudios de Posgrado. UNAM.

ASESOR DEL TEMA:


M. en C. Regi Jung Cook.

SUSTENTANTE:


Q.F.B. Lourdes B. Mayet Cruz.

DEDICATORIA:

A Dios por todas las bendiciones recibidas en esta etapa de mi vida.

A mis padres, por su gran amor...

A Fernando por su amor incondicional, a mi gran regalo, mi pequeño hijo Fernando.

A la maestra Helgi por la mano amiga, por su apoyo y comprensión incalculable en todo el desarrollo del presente trabajo. Gracias.

A la maestra Inés por su sonrisa franca y su inapreciable apoyo. Gracias.

A la maestra Margarita por todos sus consejos y enseñanzas. Gracias.

A los honorables miembros del jurado.

Agradezco especialmente a cada uno de los voluntarios que participaron en el presente estudio por su colaboración incalculable, así como al personal del laboratorio de Neuropsicofarmacología del INNN:

Un agradecimiento a CONACYT PFPN-112-92 y al proyecto PADEP-005015 por el apoyo obtenido para la realización de este trabajo.

INDICE GENERAL

	No. Página.
INDICE GENERAL	I
INDICE DE TABLAS Y FIGURAS	IV
RESUMEN	VI
CAPITULO I	
INTRODUCCIÓN	1
CAPITULO II	
GENERALIDADES	2
2.1. Tendencias en el desarrollo racional de fármacos antiepilépticos	2
2.1.1. Modificación estructural de fármacos existentes	3
2.2. Desarrollo racional de fármacos nuevos	4
Investigación y Desarrollo Preclínico	4
Etapas Clínicas	
Fase 1	5
Fase 2	6
Fase 3	6
2.3. Determinación de biodisponibilidad y aspectos regulatorios	6
2.3.1. Aspectos regulatorios para determinar biodisponibilidad	6
2.3.2. Definiciones	6
Biodisponibilidad	6
Bioequivalencia	7
2.3.2. Productos que requieren de estudios de biodisponibilidad ó bioequivalencia	7
2.3.4. Medicamentos que no requieren demostrar biodisponibilidad	8
2.3.5. Bases para establecer la biodisponibilidad o bioequivalencia	9
2.3.5.1. Diseño del estudio de biodisponibilidad	10
2.3.6. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad	12
2.4. Análisis estadístico	14
2.5 Propiedades Físicoquímicas de Oxycarbamazepina	16
2.5.1. Nombre químico	16
2.5.2. Clave	16
2.5.3. Fórmula condensada	16
2.5.4. Fórmula desarrollada	16
2.5.5. Peso molecular	16
2.5.6. Solubilidad	16
2.5.7. Coeficiente de partición	17
2.6. Farmacocinética	17
2.6.1. Absorción	17
2.6.2. Concentración plasmática	18
2.6.3. Metabolismo	18
2.6.4. Distribución	21

2.6.5. Unión a proteínas	21
2.6.6. Vida media de eliminación	21
2.6.7. Cinética en estado de equilibrio (dosis múltiple)	22
2.6.8. Modelo compartamental	22
2.7. Métodos analíticos para la cuantificación de oxycarbamazepina en fluidos biológicos	22
Método 1 HPLC	23
Método 2 HPLC	23
2.8 Aspectos farmacológicos de oxycarbamazepina	24
2.8.1. Mecanismo de acción	25
2.8.2. Contraindicaciones	25
2.8.3. Reacciones secundarias y adversas	25
2.8.4. Efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad	26
2.8.5. Precauciones o restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia	27
2.8.6. Precauciones y advertencias	27
CAPITULO III	
PARTE EXPERIMENTAL	29
3.1. Validación del método analítico para cuantificar el metabolito activo de oxycarbamazepina (DMH) en plasma po HPLC	29
3.1.1. Estándares y productos empleados en el estudio	29
3.1.2.Reactivos	29
3.1.3. Preparación de soluciones	29
3.1.4. Equipo	30
3.1.5. Condiciones cromatográficas del análisis	30
3.1.6. Procedimiento	30
3.1.6.1.Preparación de la curva patrón	31
3.1.6.2.Procedimiento de extracción	31
3.1.7. Validación del método	32
Linealidad del método	32
Precisión del método	33
Repetibilidad del método	33
Exactitud del método	33
Estabilidad del método	33
Especificidad del método	34
Sensibilidad del método	34
3.2 Estudio "in vivo" Influencia de la dieta en la biodisponibilidad de oxycarbamazepina.	37
3.3. Cálculo de Parámetros Farmacocinéticos	39
3.4. Análisis estadístico	40
CAPITULO IV	
RESULTADOS	41
4.1. Validación del método para cuantificar el DMH en plasma	41
4.1.1.Linealidad	41

4.1.2. Precisión	41
4.1.3. Repetibilidad	42
4.1.4. Exactitud	42
4.1.5. Estabilidad	42
4.1.6. Especificidad	43
4.1.7. Sensibilidad	43
4.2. Estudio de Bioequivalencia del DMH	47
CAPITULO V	
DISCUSIÓN DE RESULTADOS	53
5.1. Validación del método analítico para cuantificar el metabolito activo de oxycarbamazepina (DMH) en plasma por HPLC	53
5.1.1. Linealidad	54
5.1.2. Precisión	54
5.1.3. Repetibilidad	54
5.1.4. Exactitud	55
5.1.5. Estabilidad	55
5.1.6. Especificidad	55
5.1.7. Sensibilidad	55
5.2. Estudio de influencia de la dieta en la biodisponibilidad de oxycarbamazepina	56
CAPITULO VI	
CONCLUSIONES	63
CAPITULO VII	
APÉNDICE A	
Hoja de consentimiento para el estudio de influencia de la dieta en la biodisponibilidad de oxycarbamazepina	64
APÉNDICE B	
Oxycarbamazepina: Indicaciones terapéuticas	
Contraindicaciones	
Reacciones secundarias y adversas.	65
APÉNDICE C	
Protocolo experimental para el estudio de influencia de la dieta en la biodisponibilidad de oxycarbamazepina	66
APÉNDICE D	
Niveles plasmáticos de DMH después de la administración de una dosis oral única de 600mg. de oxycarbamazepina. Datos individuales.	67
APÉNDICE E	
Gráficos de Concentración plasmática del DMH vs. t en cada uno de los voluntarios del estudio.	70
CAPITULO VIII	
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	75

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

No. Página.

CAPITULO II
GENERALIDADES

TABLA 2.1. Ejemplos de Fármacos donde la absorción es alterada por alimentos	13
FIGURA 2.1 Principales vías metabólicas de oxycarbamazepina y carbamazepina	20

CAPITULO III
PARTE EXPERIMENTAL

FIGURA 3.1. Diagrama del método analítico para la cuantificación del metabolito activo de oxycarbamazepina (DMH) en plasma por HPLC	36
TABLA 3.2.1. Características físicas de los voluntarios que participaron en el estudio Influencia de la dieta en la biodisponibilidad de oxycarbamazepina	37
TABLA 3.2.2. Diseño del estudio con oxycarbamazepina	38

CAPITULO IV
RESULTADOS

TABLA 4.1. Precisión del método datos en altura del DMH/altura del std. interno	41
TABLA 4.2. Repetibilidad del método datos en altura del DMH/altura del std. interno	42
TABLA 4.3. Porcentaje de extracción promedio. Datos promedio.	42
TABLA 4.4. Datos de estabilidad del DMH en plasma mantenido a -10°C	42
FIGURA 4.1. Cromatogramas típicos	44
FIGURA 4.2. Linealidad del método analítico para la cuantificación del DMH en plasma	46
TABLA 4.5. Valores individuales y promedio de ke, ka, t1/2 (ke) y t1/2 (ka) obtenidos en el programa de ajustes para cada tratamiento.	48
TABLA 4.6. Valores individuales y promedio de ABC de 0-56h obtenida por el método de trapecios para cada tratamiento.	49
TABLA 4.7. Valores individuales y promedio de ke, ka, t1/2 (ke) y t1/2 (ka) obtenidos en el programa de ajustes PC NONLIN 3.0 para cada tratamiento.	50
TABLA 4.8 Valores individuales y promedio de C _{máx} y t _{máx} obtenidos en cada uno de los tratamientos	51
FIGURA 4.3. Concentración plasmática promedio del DMH obtenida en cada uno de los tratamientos después de la administración oral única de 600 mg de oxycarbamazepina	52

CAPITULO V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

TABLA 5.2.1. Análisis de varianza de $C_{m\acute{a}x}$	60
TABLA 5.2.2 Análisis de varianza de $t_{m\acute{a}x}$	60
TABLA 5.2.3. Análisis de varianza de ABC	61
Tabla 5.3. Intervalos de confianza para establecer diferencias en la biodisponibilidad del DMH entre las diferentes dietas	61

INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA BIODISPONIBILIDAD DE OXICARBAMAZEPINA

RESUMEN

La oxycarbamazepina (GP 47680) 10,11-dihidro-10-oxocarbamazepina es un nuevo antiepiléptico que recientemente ha sido introducido en la práctica clínica. En el hombre es casi completamente absorbido del tracto gastrointestinal y rápidamente convertido a su metabolito activo 10,11-dihidro-10-hidroxycarbamazepina (DMH). A pesar de su similitud estructural con la carbamazepina, no se metaboliza vía citocromo P-450, lo cual le da ventajas para el tratamiento conjunto con otros fármacos.

Considerando que a la fecha no existe información acerca de la influencia de los alimentos en la absorción de este fármaco, se realizó el presente trabajo para determinar el efecto de la dieta sobre su biodisponibilidad.

El estudio se llevó a cabo en 9 voluntarios de sexo masculino clínicamente sanos, utilizando un diseño de cuadrado latino. Los voluntarios permanecieron en ayuno desde las 10 p.m del día anterior al estudio. El día del estudio, se les administró a las 8 a.m una dosis oral única de oxycarbamazepina (tableta de 600 mg) con 200 ml. de agua, 10 minutos después de cada uno de los siguientes tratamientos: Tratamiento 1. Ayuno. Tratamiento 2. Dieta rica en lípidos: 20g de mantequilla, 2 rebanadas de pan tostado blanco, 2 huevos fritos en mantequilla con 2 rebanadas de tocino, 200 ml de leche entera y 20 g de mermelada de fresa (45% de lípidos, 25% de carbohidratos, 30% de proteínas). Tratamiento 3. Dieta rica en carbohidratos: 2 rebanadas de pan tostado blanco, 1 huevo, 200 ml de jugo de manzana, 200 ml de leche descremada, 30g de cereal y 20 g de mermelada de fresa. (45% de Carbohidratos 30% de lípidos, 25% de proteínas).

Todos los voluntarios tomaron el medicamento con los 3 tratamientos de acuerdo al diseño experimental, dejando un intervalo de una semana entre la administración del fármaco con un tratamiento y otro.

Se tomaron muestras sanguíneas de 5 ml. a los siguientes tiempos: 0, 0.75, 1.5, 3,4,5,6,8,11,24, 32,48,56 h. Las muestras se congelaron a -4°C hasta el momento de su análisis utilizando para ello un método por cromatografía de líquidos de alta resolución con detector de rearreglo de diodos.

Los resultados del estudio fueron obtenidos mediante el programa de ajustes PC NONLIN y el paquete estadístico BIOPACK encontrándose mediante los intervalos de confianza de Westlake y Clásico que existen diferencias significativas en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ (Concentración plasmática máxima) y $t_{m\acute{a}x}$ (Tiempo para alcanzar la concentración máxima) pero no existe diferencia significativa en el valor de ABC (Área bajo la curva) después de la administración del fármaco con las diferentes dietas, por lo que se concluye que este nuevo fármaco puede ser administrado conjuntamente con alimentos sin que la absorción se vea afectada.

I. INTRODUCCIÓN

I
INTRODUCCIÓN

La influencia de los alimentos en la absorción de un fármaco ha sido reconocida desde hace tiempo y ampliamente estudiada durante los años recientes. Las interacciones fármaco-alimento son complejas y frecuentemente impredecibles, éstas ocurren por una variedad de razones tales como el efecto de los alimentos sobre la función fisiológica y por alteraciones fisicoquímicas. Ciertos componentes de alimentos pueden tener efectos distintos sobre la absorción de los fármacos, principalmente cuando interactúan químicamente.

La biodisponibilidad de un fármaco se estima comúnmente en estado de ayuno para evitar las interferencias de los alimentos. Sin embargo, es importante investigar los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los fármacos, particularmente cuando estos son administrados bajo tratamiento crónico, y es necesario considerar si deberán tomarse antes, con o después de los alimentos, ya que una alteración en la biodisponibilidad ocasionada por la influencia de los alimentos puede representar cambios significativos en la respuesta clínica.

La oxycarbamazepina es un nuevo fármaco antiepiléptico, químicamente semejante a la carbamazepina, pero su biotransformación es completamente distinta. Esto representa un punto muy ventajoso en la terapia de la epilepsia debido a que los efectos secundarios de la oxycarbamazepina son menos agudos que los registrados con carbamazepina y existe menor probabilidad de que se presente interacción con otros fármacos antiepilépticos. Este fármaco se encuentra para su venta en algunos países de Europa, en México se introdujo en 1993, sin embargo en EUA aún no ha sido aprobado su registro.

A la fecha existe muy poca información acerca de la farmacocinética de oxycarbamazepina, se desconoce si este fármaco puede administrarse conjuntamente con los alimentos; por tanto se llevó a cabo el presente trabajo con el fin de determinar el efecto de los factores dietéticos sobre la biodisponibilidad de oxycarbamazepina, para lo cual se evaluó una dieta con alto contenido de carbohidratos y otra con alto contenido de lípidos en relación al estado de ayuno.

II.GENERALIDADES

II

GENERALIDADES

2.1. TENDENCIAS EN EL DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTIPILEPTICOS.

Se han explorado diferentes rutas en el desarrollo de nuevos fármacos antiépilépticos. Durante algunos años los estudios estuvieron dirigidos a compuestos que pudieran aumentar la inhibición neuronal, y estos esfuerzos tuvieron como resultado el desarrollo de fármacos muy valiosos, como ejemplo el ácido valproico. De modo más reciente, la atención se ha enfocado en el papel que los transmisores excitatorios pueden jugar en la epileptogénesis, por lo que en la actualidad se están estudiando diferentes sustancias a nivel clínico que disminuyen la excitación como es el caso de la Lamotrigina (Lamictal) (1). Aunque un considerable efecto farmacológico reside hasta ahora en varios de los fármacos que se encuentran en el mercado contra la epilepsia, los recursos se han encaminado últimamente a tratar de modificar-mejorando la fórmula química de algunas de esas sustancias

Durante las últimas décadas muchos avances se han logrado en el tratamiento de la epilepsia. Los factores que han contribuido a ello son:

1. Monitoreo terapéutico del fármaco.
2. Nuevas estrategias en el tratamiento (monoterapia)
3. Mejoras en la clasificación de los tipos de epilepsias.
4. Introducción de nuevos fármacos.

El monitoreo de las concentraciones de fármacos antiépilépticos, el cual fue introducido en 1960 (2), ha ayudado en la comprensión de la importancia de la farmacocinética. El monitoreo de las concentraciones plasmáticas ha hecho posible emplear un fármaco de forma individual. Además, ha conducido a la idea del tratamiento utilizando monoterapia (3). Esta estrategia en el tratamiento representa un punto de vista muy significativo en los principios terapéuticos, contando con un mejor control de la enfermedad, así como una reducción dramática en la toxicidad para muchos pacientes.

La clasificación de los tipos de epilepsia y de la epilepsia en general (Comisión de Clasificación y Terminología, 1981 y 1989) ha repercutido en grandes avances, logrando un lenguaje universal en este género, que permite a los científicos entender las alteraciones presentes en cada tipo de epilepsia, aumentando con ello la comprensión del tratamiento que debe ser aplicado y la continuidad del mismo.

Aunque han aparecido fármacos nuevos en el mercado, desafortunadamente el fármaco antiepileptico ideal aún no se ha encontrado. Por lo tanto, los fármacos disponibles hasta ahora tienen un compromiso con uno o más de los puntos que se señalan a continuación (4):

1. Obtener un completo control en los pacientes.
2. Ser efectivo contra todos los tipos de epilepsia.
3. No producir efectos colaterales.
4. Ser fácil de monitorear.
5. Que pueda ser administrado una o dos veces al día.
6. De bajo precio.

2.1.1. MODIFICACIÓN ESTRUCTURAL DE FÁRMACOS EXISTENTES.

Un camino completamente diferente en el desarrollo de nuevos antiepilepticos puede ser sintetizar estructuras análogas de fármacos ya existentes. Puesto que algunos fármacos valiosos han sido utilizados por mucho tiempo con éxito, desde hace algunos años la idea de tratar de manipular la fórmula química de estos fármacos se ha ido incrementando con el objetivo de desarrollar sustancias que representen una mejora sobre el compuesto original. Para ejemplificar lo anterior, se encuentra el caso de 3 fármacos:

El fenobarbital es un fármaco antiepileptico muy efectivo, sin embargo, el problema principal es la toxicidad que se manifiesta en una sedación muy pronunciada. El etobarbital es un metil derivado de fenobarbital, el cual fue sintetizado varios años después y parece ser más efectivo (5, 6).

Diazepam, nitrazepam y clonazepam son benzodiazepinas con una buena actividad antiepileptica, sin embargo todas ellas representan peligros con respecto a la tolerancia. Estas

---II. GENERALIDADES

sustancias son conocidas como 1;4 benzodiazepinas, indicando las posiciones de los átomos de carbono en el anillo heterocíclico.

Manipulando la posición de los átomos de carbono se obtuvo el clonazepam (1;5 benzodiazepina). Sin embargo, a pesar de que este compuesto está probado como un antiépiléptico efectivo y es claramente menos lóxico que clonazepam, persiste el problema de tolerancia.

La oxicarbamazepina representa una de las modificaciones de fórmula química de gran éxito. El compuesto es un ceto-derivado de carbamazepina y está sujeto a un extenso análisis clínico, el cual incluye la evaluación clínica controlada y comparativa con la carbamazepina. Los dos fármacos muestran ser comparables en lo que respecta al efecto clínico, sin embargo, en lo referente a su toxicidad, hubo una diferencia significativa en favor de la oxicarbamazepina, lo cual fue posible atribuirlo a diferencias en el metabolismo de los dos fármacos.

Otra posibilidad para detectar nuevos compuestos antiépilépticos se basa en el "screening" de nuevas sustancias con propiedades anticonvulsivantes, como una práctica común en la industria farmacéutica. Sin embargo, el interés en nuevos productos antiépilépticos ha declinado notablemente. Por esta razón, el National Institutes of Health en los 70's estableció el Programa de Desarrollo de nuevos antiépilépticos para estimular y combinar los esfuerzos de la industria y de la investigación académica. El resultado ha sido un gran número de sustancias nuevas, las cuales están siendo estudiadas en la fase preclínica (4).

2.2. DESARROLLO RACIONAL DE FÁRMACOS NUEVOS.

En los Estados Unidos el proceso de desarrollo de un nuevo fármaco se encuentra normado por una serie de etapas de evaluación denominadas Investigational New Drug (IND) y New Drug Application (NDA), que deben ser presentadas a la Food and Drug Administration.

Las etapas involucradas en el proceso de desarrollo y evaluación según la Food and Drug Administration (FDA) son las siguientes: (7)

Investigación y Desarrollo Preclínico.

Los propósitos de estos estudios, los cuales son llevados a cabo en animales, son demostrar directa o indirectamente la actividad biológica hacia la enfermedad a tratar y

II. GENERALIDADES

proporcionar datos de evaluación de seguridad y toxicidad, además de reportar datos farmacocinéticos y farmacodinámicos que puedan ser útiles en el desarrollo de regímenes de dosificación y estrategias para escalamiento de dosis en humanos.

Etapas Clínicas:

- Fase 1

Los estudios se realizan en voluntarios sanos o pacientes.

Los objetivos son los siguientes aunque no necesariamente reflejan el orden en que deben ser realizados:

1. Determinar tolerabilidad y toxicidad aguda del fármacos en sujetos normales en función de la dosis, duración de la dosificación, y, si es posible, la concentración plasmática en pacientes antes de iniciarse los estudios de la Fase 2.
2. Caracterizar la farmacocinética del fármacos después de una dosis única en función del tamaño de la dosis y, si es apropiado, después de dosis múltiples.
3. Caracterizar los efectos farmacológicos agudos y establecer si al aumentar la relación dosis-concentración en plasma, se aumenta el efecto clínico deseado y los efectos adversos.
4. Valorar los modelos animales usados en los estudios toxicológicos (valor probable predictivo en humanos) y determinar si los resultados obtenidos son comparables con respecto al fármaco y sus metabolitos.
5. Evaluar la biodisponibilidad de formas de dosificación, incluyendo la valoración de los efectos de los alimentos y otras variables clínicas sobre la cantidad de fármaco absorbida y su velocidad de absorción.
6. Identificar poblaciones especiales o condiciones clínicas que presenten alteraciones farmacocinéticas (FC) ó farmacodinámicas (FD) que requieran ajuste de dosis durante el uso clínico.
7. Iniciar desarrollo de base de información FC y FD para crear algoritmos de iniciación y ajustes de dosis en pacientes de forma individual.

- Fase 2

Estos estudios, se realizan en pacientes, se valora la efectividad terapéutica del fármaco y son usados para desarrollar una estrategia de dosificación racional para estudios Fase 3 para proporcionar información sobre relaciones dosis-concentración-respuesta.

- Fase 3

Los estudios son llevados a cabo en pacientes, son diseñados para documentar seguridad y eficacia clínica del fármaco, además de refinar las relaciones dosis-concentración-respuesta, y permitir la valoración cualitativa y cuantitativa de las reacciones adversas del fármaco.

2.3 DETERMINACIÓN DE BIODISPONIBILIDAD Y ASPECTOS REGULATORIOS.

2.3.1. Aspectos regulatorios para determinar biodisponibilidad.

La FDA el 7 de enero de 1977 estableció requerimientos para estudios de Biodisponibilidad y Bioequivalencia *in vivo*, haciendo éstos efectivos en julio del mismo año. De acuerdo a esta reglamentación se debe incluir un estudio que demuestre la biodisponibilidad *in vivo* de un medicamento o información adecuada que permita aprobar tales reglamentos. Un cambio en la formulación o en el proceso de manufactura, nuevas indicaciones en el uso del medicamento o cualquier cambio en la dosificación para establecer un nuevo regimen de dosificación, también deberá documentarse respecto a biodisponibilidad. Estas reglamentaciones aparecieron en el Federal Register, 21 CFR, Capítulo 1(Ed.4-8) parte 320 (8). Una versión actualizada de este documento se publicó en marzo de 1992.

2.3.2. Definiciones:

Biodisponibilidad. medida de la cantidad relativa del fármaco que alcanza la circulación general y la velocidad a la que esto ocurre.

Para el caso de medicamentos que se administran de forma crónica la cantidad total de fármaco absorbido por lo general es más decisiva que su velocidad de absorción. Sin embargo,

en fármacos que deben ser efectivos después de una dosis única, el parámetro farmacocinético crítico puede ser la velocidad de absorción (más que la magnitud de la misma). Cuando un medicamento alcanza la circulación muy rápidamente, al principio puede provocar efectos adversos si los niveles resultantes son muy elevados. Sin embargo, si el medicamento se absorbe con demasiada lentitud puede no llegar a alcanzar los niveles necesarios para producir el efecto o la intensidad del efecto esperado.

La biodisponibilidad es un concepto basado en el supuesto de que los niveles de fármaco en plasma u orina pueden correlacionarse con la eficacia clínica.

Bioequivalencia. La comparación de la biodisponibilidad entre dos o más formulaciones que contienen el mismo principio activo tomando como patrón de referencia, la primer formulación que demostró ser eficaz clínicamente. (Producto innovador).

La bioequivalencia es un término relativo. Indica que dos o más formulaciones que contienen el mismo fármaco alcanzan la circulación sistémica a la misma velocidad relativa y en la misma cantidad; es decir, los perfiles de los niveles sanguíneos después de la administración de los productos son superponibles dentro de una variación estadística esperada.

2.3.3. Productos que requieren de estudios de biodisponibilidad o bioequivalencia (9).

Se debe demostrar biodisponibilidad/bioequivalencia cuando exista evidencia de que:

- a) Tales productos no presentan un efecto terapéutico comparable, con base en estudios clínicos bien controlados en humanos..
- b) El producto tiene un índice terapéutico estrecho..
- c) Clínicamente se presentan problemas de bioequivalencia durante la terapia.
- d) Ciertos factores relacionados a propiedades fisicoquímicas del fármaco afectan la velocidad y el grado de absorción como:

1. Baja solubilidad en agua (< 5mg/ml).
2. La disolución en estómago es crítica para la absorción.
3. El volumen del líquido requerido para disolver el principio activo excede en gran medida al volumen del fluido gástrico (100 ml. aproximadamente en adultos).

II. GENERALIDADES

4. El tamaño de partícula y/o área superficial es crítica para la absorción.
5. Las características estructurales tales como formas polimórficas, solvatos o complejos se disuelven pobremente y pueden afectar la disolución o la biodisponibilidad.
6. El medicamento tiene una alta relación excipiente/principio activo, por ejemplo 5:1.
7. Los excipientes en la formulación tienen propiedades hidrofílicas o hidrofóbicas muy altas ó si la presencia de tales excipientes pueden interferir en la absorción.

e) Evidencia de estudios farmacocinéticos indicando que:

1. El fármaco es absorbido principalmente en un sitio particular del tracto gastrointestinal.
2. El grado de absorción del fármaco es muy bajo (< 50%) comparado con una administración intravenosa, aún cuando el fármaco es administrado en solución.
3. El fármaco se metaboliza rápidamente en la pared gastrointestinal o en el hígado durante el proceso de absorción de tal forma que la respuesta biológica del fármaco es dependiente tanto de la velocidad como del grado de absorción.
4. El fármaco es excretado o metabolizado rápidamente y por lo tanto se requiere una absorción rápida para la efectividad del fármaco.
5. El fármaco es inestable en áreas específicas del tracto gastrointestinal y requiere de un recubrimiento o formulaciones especiales.
6. El fármaco muestra una cinética dosis-dependiente en o cerca del rango terapéutico y por ello la velocidad y grado de absorción son importantes para la eficacia clínica.

2.3.4. Medicamentos que no requieren demostrar biodisponibilidad (9).

- a) Preparaciones intravenosas.
- b) Preparaciones tópicas, de efectos locales, como cremas o ungüentos.
- c) Formas de dosificación oral que no sufran absorción sistémica como antiácidos y medios radiopacos de contraste.
- d) Productos administrados por inhalación en forma de gas o vapor, como los anestésicos.

II. GENERALIDADES

e) Soluciones orales como: elixires, tinturas, jarabes u otras formas solubilizadas similares conteniendo un principio activo previamente aprobado y sin excipientes que pudieran afectar la absorción del principio activo.

f) Medicamentos que hayan demostrado ser efectivos mediante un Estudio de Eficacia Clínica y que no se encuentre incluido en la lista de la FDA como fármaco con problemas de biodisponibilidad.

g) Productos parenterales que han sido efectivos en al menos una indicación en estudios de eficacia clínica o que demuestren contener los mismos ingredientes activos y excipientes que un producto similar que haya sido aprobado previamente, a excepción de algunos fármacos como el caso de Fenitoína.

2.3.5. Bases para establecer la biodisponibilidad o bioequivalencia. (10)

Los estudios en humanos representan el método más confiable para determinar la bioequivalencia. Para verificar la biodisponibilidad, es necesario comparar los niveles sanguíneos del fármaco y/o la cantidad acumulada excretada en orina después de la administración de la forma farmacéutica bajo análisis con los niveles que se obtienen de la forma farmacéutica del innovador.

Los mejores estudios *in vivo* son aquellos diseñados para revelar cualquier diferencia en la velocidad y eficiencia de absorción y la magnitud de tales diferencias.

Los niveles sanguíneos y/o las cantidades excretadas en orina pueden ser medidas después de:

- * La administración de una dosis única del medicamento.
- * Durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario, después de la administración de una dosis múltiple del medicamento.
- * Después de la primer dosis y durante un intervalo de dosificación en el estado estacionario después de una dosis múltiple.

2.3.5.1. Diseño del estudio de biodisponibilidad (11).

1. El estudio deberá realizarse en adultos jóvenes, voluntarios sanos, de sexo masculino de preferencia. El empleo de una población homogénea y condiciones controladas es para minimizar las diferentes variables que pueden afectar los niveles plasmáticos del fármaco durante el estudio comparativo. Sin embargo, el diseño experimental crea una población aleatorizada y condiciones artificiales que pueden cubrir las diferencias potenciales en el desempeño de la prueba bajo las condiciones reales de los productos. Por tanto es conveniente estandarizar las características físicas de los voluntarios como por ejemplo: la edad, el peso y su estado de salud, así como la actividad física y postura durante el estudio, los sujetos ambulatorios no deberán realizar actividades físicas extremas.

2. El fármaco bajo estudio deberá administrarse en estado de ayuno (por lo menos 10 horas después de la cena de la noche anterior al estudio).

3. Se recomienda un diseño cruzado de 2 vías para detectar diferencias entre tratamientos o formas de dosificación en al menos un 20% ó más. La secuencia de administración de los fármacos debe ser determinada previamente, y los sujetos deben aleatorizarse para las secuencias. Se pueden emplear otros diseños si muestran ser más apropiados por razones científicas.

4. En cada fase del diseño cruzado se deberá incluir un período de eliminación del fármaco que es al menos de tres veces la vida media de eliminación del fármaco activo o su metabolito medido en sangre u orina.

5. Los muestreos sanguíneos deben seleccionarse con la suficiente frecuencia para:

- * Definir adecuadamente el ascenso y descenso del perfil de la curva de concentración-tiempo.
- * Permitir un estimado de $C_{máx}$ (concentración pico) en sangre del ingrediente activo o su metabolito.
- * Permitir un estimado del área bajo la curva total (ABC) de la curva de concentración-tiempo por un período de al menos tres veces la vida media de eliminación del fármaco activo o su metabolito(s).

II. GENERALIDADES

6. Cuando la biodisponibilidad se basa en estudios de excreción urinaria, las muestras de orina debe colectarse con suficiente frecuencia de manera que sea posible estimar la velocidad y la cantidad del fármaco activo excretado o su metabolito(s). Se requiere para realizar estudios de biodisponibilidad en orina que la cantidad excretada inalterada del fármaco sea mayor al 40%, recomendándose un periodo de muestreo de siete veces la vida media de eliminación del fármaco o de su metabolito.
7. El periodo de lavado (intervalo entre 2 tratamientos o periodos de estudio) debe de ser al menos de cinco veces la vida media del fármaco activo o su metabolito(s).

2.3.6. Influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad.

De acuerdo a uno de los aspectos comprendidos en la etapa clínica: Fase 1 del desarrollo de un fármaco nuevo, se requiere.

"Evaluar la biodisponibilidad de formas de dosificación, incluyendo valoración de los efectos de los alimentos y otras variables clínicas sobre la velocidad y cantidad absorbida." (7)

La respuesta a un fármaco puede verse alterada por diferentes factores como son diferencias en la sensibilidad de receptores, los efectos de una enfermedad sobre el metabolismo del fármaco, la interacción del fármaco con otros compuestos químicos, así como ciertos factores hereditarios que determinan diferencias interindividuales en la velocidad de biotransformación de un fármaco. El hombre también está expuesto a una variedad de sustancias químicas en su ambiente y algunas de estas han mostrado que alteran la velocidad de biotransformación de los fármacos. Se sabe además, que la dieta es el punto directo de mayor contacto entre el hombre y su medio ambiente, así los factores dietéticos han mostrado ser determinantes importantes sobre la actividad metabólica hepática de muchos fármacos. Así, se tiene información por ejemplo, que una deficiencia en vitamina C inhibe el metabolismo hepático de algunos fármacos (12) y que los vegetales crucíferos como la coliflor inducen el metabolismo de químicos carcinógenos (13).

La biodisponibilidad de un fármaco usualmente se determina en estado de ayuno para evitar las complicadas interferencias con los alimentos que son complejas e impredecibles. Sin embargo, es importante investigar los efectos de los alimentos sobre la biodisponibilidad, principalmente para fármacos que están indicados en tratamientos crónicos, puesto que tales fármacos son administrados antes de los alimentos, con los alimentos o después de éstos. Así, una alteración en la biodisponibilidad causada por alimentos, si es que ocurre, podrá causar cambios significativos en la respuesta clínica.

Los diferentes componentes de los alimentos pueden presentar efectos sobre la absorción de los diferentes fármacos, principalmente cuando se relacionan químicamente(14).

II. GENERALIDADES

La influencia de los alimentos sobre la absorción de un fármaco ha sido reconocida desde hace tiempo y ha sido estudiada ampliamente durante los años recientes. Las interacciones fármaco-alimento son difíciles de predecir y ocurren por una variedad de razones tales como efecto de los alimentos sobre la función fisiológica y/o por alteraciones fisicoquímicas. Cambios en la velocidad del vaciamiento gástrico, motilidad intestinal, flujo sanguíneo hepático, secreciones ácidas o biliares, y cambios en los procesos absorptivos son ejemplos de interacciones fisiológicas con los alimentos, mientras que los factores que alteran la disolución o causan quelación y adsorción son ejemplos de interacciones fisicoquímicas (11).

La absorción de un fármaco se puede ver reducida, aumentada, retardada o inalterada por la presencia de alimentos. En la siguiente tabla se presenta una lista de fármacos, en los que la absorción se ve alterada por la presencia de alimentos. (15):

Tabla 2.1. Ejemplos de Fármacos donde la absorción es alterada por alimentos

Reducida	Retardada	Aumentada
Ampicilina	Acetaminofén	Diazepam
Aspirina	Aspirina	Dicumarol
Atenolol	Cefalosporina	Griseofulvina
Captopril	Digoxina	Metoprolol
Etanol	Nitrofurantoina	Nitrofurantoina
Hydroclorotiazida	Sulfadiazina	Labelalol
Penicilamina	Furosemida	Pronanolol
Penicilinas	Valproato	Riboflavina.
Sotalol	Sulfisoxazol	Diflona.
Tetraciclina	Diclofenaco	Clonitazida

Otro ejemplo muy ilustrativo de la influencia de los alimentos sobre la biodisponibilidad es el caso de cefradina y acitretina. Los alimentos reducen significativamente la velocidad y el grado de absorción de cefradina (16). En contraste, el grado de absorción de acitretina se duplica en presencia de alimentos. Esto es debido a que un aumento en la solubilidad del fármaco, aumenta la absorción linfática y prolonga el tiempo de residencia en el tracto gastrointestinal (17).

La administración de un fármaco en presencia de un gran volumen de fluido puede mejorar sus características de disolución y puede también resultar en un rápido vaciamiento del

fármaco del estómago. Un rápido reparto del fármaco a un ambiente más adecuado para su absorción puede mejorar este proceso.(11).

El efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de la forma de dosificación clínica debe, si es posible, ser conocida antes de que la etapa piloto clínica se lleve a cabo. Los efectos de los alimentos sobre la disponibilidad sistémica pueden ser muy complejos. El fabricante debe considerar las propiedades fisicoquímicas del fármaco, las características de la forma de dosificación, y el grado de metabolismo por efecto del primer paso en la selección de alimentos para un análisis apropiado de un fármaco nuevo, así por ejemplo los alimentos con alto contenido en grasas no son apropiados en todas las circunstancias (7).

Los intentos regulatorios para establecer criterios específicos para juzgar la biodisponibilidad y la bioequivalencia han generado controvertidos debates dada la naturaleza del tópico y sus aplicaciones. El asunto es complicado, y los conceptos generales y procedimientos para la medición de biodisponibilidad y bioequivalencia se basan en los conocimientos de otras dos disciplinas: Farmacocinética y Biofarmacia.

2.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO (18).

Un tópico crítico es el análisis estadístico empleado para interpretar los resultados. Entre estos se encuentra la regla 75/75, donde la biodisponibilidad relativa del producto de prueba debe ser mayor o igual al 75% y menor o igual al 125% en al menos el 75% de los sujetos, en relación al patrón de referencia. Algunos estudios han demostrado que la regla puede aceptar productos disimilares o rechazar productos similares, especialmente cuando el fármaco presenta una gran variabilidad intra e interindividual. Por lo anterior, esta regla se encuentra en desuso.

Otro punto de debate es la regla 80/20, la cual requiere que el diseño estadístico del estudio sea capaz de proveer un 80% de probabilidad de detectar diferencias de hasta un 20% en las medias de ABC y C_{máx} de las formulaciones bajo prueba. Aunque una diferencia del 20% en los fármacos con una modesta pendiente en las curvas dosis-respuesta puede ser clínicamente insignificante, la diferencia puede causar serios problemas en la terapéutica si las

II. GENERALIDADES

pendientes de las curvas dosis-respuesta no son muy parecidas. Por esta razón se ha recomendado que la regla que se emplee sea 80/10.

Actualmente son los intervalos de confianza (Clásicos y Westlake) (19,20,21), los que dan los indicios para decidir sobre la bioequivalencia o no de los productos. El análisis de bioequivalencia a partir de estos intervalos se realiza tratando los resultados de forma cruda y haciendo una transformación logarítmica de los mismos. Por otra parte, este mismo tratamiento de los datos se efectúa para realizar el análisis de varianza del diseño experimental conforme al cual se realizó el estudio para detectar, en su caso, diferencias significativas entre los distintos tratamientos.

2.5. PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE OXICARBAMAZEPINA.

2.5.1. Nombre químico:

10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida.

10,11-dihidro-10-oxo-carbamazepina.

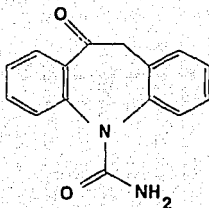
2.5.2. Clave:

GP 47 680.

2.5.3. Fórmula condensada.

$C_{15}H_{12}N_2O_2$.

2.5.4. Fórmula desarrollada.



2.5.5. Peso molecular.

252

2.5.6. Solubilidad.

La oxicarbamazepina y su derivado monohidroxilado (DMH) -metabolito activo - son compuestos lipofílicos neutros que presentan muy baja solubilidad en agua (22).

II. GENERALIDADES.

La solubilidad en agua de oxycarbamazepina es de 0,13g/l a 37°C.

La solubilidad en agua del DMH es de 4,2 g/l a 37°C.

2.5.7. Coeficiente de partición.

La oxycarbamazepina presenta un coeficiente de partición de 20,4.

El DMH presenta un coeficiente de partición de 8,8.

Ambos fueron determinados a 25° C (n-octanol/buffer de fosfatos pH 7,4).

Gracias a su lipofílicidad, la oxycarbamazepina y el DMH se difunden rápidamente a través de las distintas membranas y barreras del cuerpo, incluyendo la barrera hematoencefálica.

2.6. FARMACOCINÉTICA.

2.6.1- Absorción.

La oxycarbamazepina (GP 47 680) 10,11-dihidro-10-oxo-carbamazepina es un fármaco nuevo utilizado en el tratamiento de la epilepsia. Se ha demostrado que la oxycarbamazepina en el hombre es casi completamente absorbida del tracto gastrointestinal y rápidamente convertida a su metabolito principal, (GP 47 779) 10,11,-dihidro-10-hidroxicarbamazepina (DMH), que se ha encontrado en plasma tanto de voluntarios sanos después de la administración de una dosis oral única (23), como en pacientes epilépticos bajo tratamiento crónico (24).

En voluntarios sanos, la absorción de oxycarbamazepina luego de la administración oral de 400 mg, fue casi completa. Los estudios con oxycarbamazepina marcada C¹⁴ evidenciaron que se absorbe por lo menos el 95% de la dosis oral, y que la radioactividad se eliminó en forma completa dentro de los 6 ó 7 días (22,23)

En orina, la GP 47 779 se ha encontrado en forma libre y conjugada. La oxycarbamazepina inalterada y conjugada, y trans-10,11-dihidro-10,11-dihidroxi-carbamazepina (CGP 10 000) otro metabolito, son detectables solo en muy bajas concentraciones. Mientras que el DMH junto con su conjugado glucorónico representan más del 80% de la oxycarbamazepina excretada (23,25,31).

2.6.2. Concentración plasmática.

La oxycarbamazepina, luego de la administración de una dosis oral única, fue rápidamente absorbida y transformada en su metabolito farmacológicamente activo, el DMH. La concentración plasmática máxima promedio (C_{máx}) del DMH en plasma luego de la administración de una dosis oral única de 400 mg. de oxycarbamazepina fue de 4.46 µg/ml.; el tiempo para alcanzar esta concentración plasmática (t_{máx.}) fue de 4-6 h. Se obtuvieron resultados semejantes en 20 pacientes después de una dosis oral única de 600 mg. de oxycarbamazepina. En ellos, la C_{máx} promedio fue de 4.73 µg/ml, y el t_{máx.} promedio fue de 5.5 h. Tomando el área bajo la curva como un total del 100% de C¹⁴ el DMH fue responsable de casi el 70% de la radioactividad y la oxycarbamazepina inalterada de escasamente el 2%. El resto se atribuye a los metabolitos secundarios, los cuales se eliminan rápidamente (22,30).

2.6.3. Metabolismo

Estudios clínicos han demostrado que la oxycarbamazepina presenta una eficacia antiepiléptica comparable a la de carbamazepina (26,27). Sin embargo, a pesar de que existe una relación estrecha en estructura química, las rutas metabólicas son diferentes. Así, la biotransformación de la carbamazepina da lugar a la formación de un grupo epóxido responsable de los efectos colaterales (27).

La carbamazepina en animales y en el hombre es un potente inductor de enzimas metabólicas hepáticas y es metabolizada principalmente por vía oxidativa, por otro lado, la oxycarbamazepina en el hombre es casi exclusivamente reducida en su grupo cetónico. En general, las enzimas que catalizan reacciones de hidroxilación, son altamente susceptibles de inducción, mientras las enzimas reductasas y alcohol deshidrogenasas no son inducibles.

La administración repetida de oxycarbamazepina en la rata, produce una inducción significativa de enzimas microsomales. El patrón de inducción de mono-oxigenasas inducidas tanto cualitativamente como cuantitativamente es similar al producido después del tratamiento con una dosis equimolecular de carbamazepina. Por otro lado, el principal metabolito de la oxycarbamazepina, 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina, tiene solo un moderado efecto de

II. GENERALIDADES.

Inducción enzimática en el hombre que puede ser atribuido a la oxycarbamazepina, que no fue biotransformada a su metabolito, por tanto existen una gran diferencia en la rata y en el hombre en lo referido al metabolismo y clínica de oxycarbamazepina.

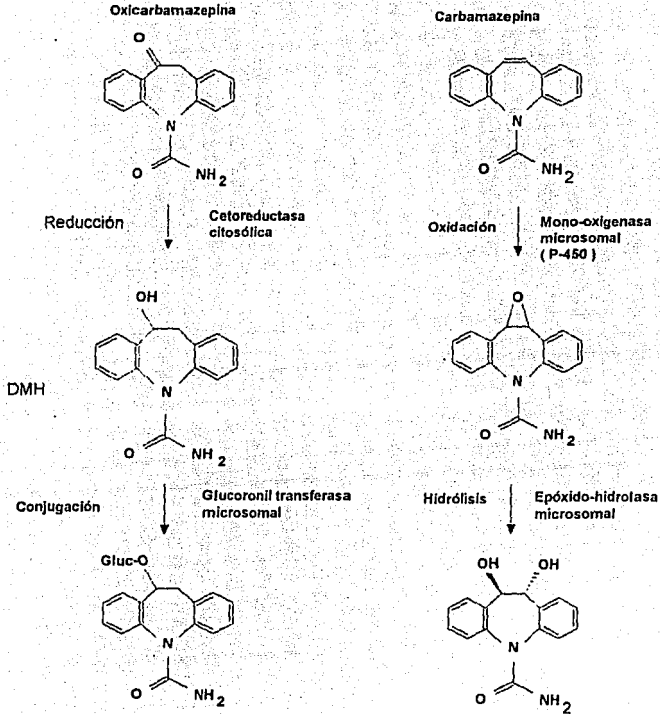
En la rata la reducción de oxycarbamazepina a 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (DMH) se realiza en menor proporción y predomina la vía oxidativa, mientras que en el hombre, la biotransformación se realiza principalmente por reducción. Además, la oxycarbamazepina es depurada lentamente del plasma de la rata, pero rápidamente del plasma humano. Así, el hígado de la rata está expuesto a oxycarbamazepina en más alto grado que el hígado humano (28).

Se ha establecido que muchos fármacos antiepilépticos, incluyendo la carbamazepina son eliminados del cuerpo principalmente por reacciones catalizadas sistemas microsomaes del citocromo P-450. La disposición de oxycarbamazepina y su metabolito principal presumiblemente no depende de sistemas del citocromo P-450, sino más bien de oxidoreductasas y transferasas. Así, las interacciones metabólicas de oxycarbamazepina con otros fármacos deben ser menos críticas que con otros fármacos antiepilépticos (29).

Los estudios realizados con compuestos marcados con C^{14} han demostrado que más del 70% de oxycarbamazepina se metaboliza rápidamente al DMH libre o conjugado. La primera etapa en la vía metabólica es la biotransformación de la oxycarbamazepina, un proceso reductivo rápido y eficiente catalizado por una ceto-reductasa. El sistema enzimático de la ceto-reductasa se encuentra en el citosol de las células de órganos como el hígado y los riñones y es conocido por ser un sistema enzimático esencialmente no inducible. La glucuronidación posterior del DMH es catalizada por la UDP-glucuroniltransferasa. Esta enzima es independiente del sistema citocromo P-450 y, si bien puede ser inducida por ciertas sustancias, esta inducción tiende a ser menor que la observada para el citocromo P-450. Ver Figura 2.1.

En realidad, la experiencia clínica con oxycarbamazepina ha demostrado que la inducción de la UDP-glucuroniltransferasa con la dosis terapéutica es insignificante. (22).

Figura 2.1. Principales vías metabólicas de oxycarbamazepina y carbamazepina.



2.6.4. Distribución

El derivado monohidroxilado de oxycarbamazepina es capaz de difundirse rápidamente a través de varias membranas y barreras del organismo.

Un autoradiograma de cuerpo completo del ratón tomado 1 minuto después de la administración intravenosa del DMH -metabolito activo - marcado con C¹⁴ muestra que el compuesto penetra a todos los órganos y tejidos. La sustancia también atraviesa la barrera hematoencefálica. El patrón de distribución del DMH es similar al observado para oxycarbamazepina y no sugiere que el metabolito tenga alguna afinidad por ciertos órganos en particular (23).

2.6.5. Unión a proteínas.

Un estudio realizado con 10 individuos en el que se les practicó diálisis de equilibrio con suero humano que contenía compuestos marcados con C-14, evidenció que las fracciones ligadas a las proteínas séricas eran independientes de la concentración sérica del compuesto marcado dentro de un rango terapéutico relevante. En comparación con la carbamazepina, el DMH se une en menor proporción a proteínas (38%), casi la mitad que la correspondiente a carbamazepina. (73.8%) (22)

2.6.6. Vida media de eliminación.

Después de la administración de una dosis oral única de 600 mg de oxycarbamazepina, a 10 voluntarios sanos la vida media promedio del DMH fue de 12 horas. Después de la administración múltiple y reiterada de las mismas dosis durante tres semanas y luego de duplicar la dosis diaria hasta 1200 mg durante otras tres semanas, la vida media promedio se mantuvo en el mismo orden de magnitud 13.5 h (n=7) (33). Estos resultados coinciden con los valores obtenidos en los primeros estudios. (23,32) La oxycarbamazepina es eliminada del cuerpo humano principalmente en forma de metabolitos, los cuales se excretan fundamentalmente por vía renal. Después de la administración de una dosis oral única de 400 mg de oxycarbamazepina marcada con C¹⁴ administrada a dos voluntarios sanos se excretó

casi completamente por orina (94.6 y 97.1%) en seis días. En un individuo la excreción fecal representó el 4.3% de la dosis, mientras que en el otro este valor fue del 1.9% (23,29).

2.6.7. Cinética en estado de equilibrio (dosis múltiple).

A nueve voluntarios sanos se les administró oxycarbamazepina o su metabolito, el DMH; en dosis de 600 mg diarios durante 10 días. Antes de la dosis de la mañana se midieron las concentraciones plasmáticas del DMH (23), y se observó que las concentraciones del DMH eran casi idénticas, sin tener en cuenta el compuesto administrado. Luego de la administración de oxycarbamazepina, la concentración promedio del DMH fue de 31.9 $\mu\text{mol/l}$ en el día 5 y de $32.8 \pm 12.3 \mu\text{mol/l}$ en el día 10, y los valores correspondientes que siguieron a la administración del DMH fueron de $31.3 \pm 7.8 \mu\text{mol/l}$ y $32.3 \mu\text{mol/l}$. Así, se puede resumir de este estudio, que en nueve voluntarios que recibieron oxycarbamazepina en forma reiterada durante más de 10 días, no se observaron modificaciones en la cinética de eliminación del metabolito principal, lo cual indica que no existió ni autoinducción, ni acumulación.

2.6.8. Modelo compartamental.

Los datos obtenidos en los perfiles de las curvas de concentración-tiempo del derivado monohidroxilado (DMH) principal metabolito de la oxycarbamazepina, después de la administración de una dosis oral única de oxycarbamazepina indican que el fármaco presenta características de un modelo monocompartamental. (22,30). Estos resultados fueron obtenidos con el muestreo simultáneo de suero y saliva,

2.7. MÉTODOS ANALÍTICOS PARA LA CUANTIFICACIÓN DE OXICARBAMAZEPINA EN FLUIDOS BIOLÓGICOS.

Dentro de la poca bibliografía con que se cuenta de los estudios realizados con oxycarbamazepina solo se reportan dos métodos para la cuantificación tanto de oxycarbamazepina como del DMH, en fluidos biológicos.

II. GENERALIDADES

Uno de los métodos señalados utiliza radioisótopos. Así se administra la oxycarbamazepina o a su derivado monohidroxilado marcados con C^{14} y se cuantifica la radioactividad en una cámara de centelleo para líquidos.

La ^{14}C -Oxycarbamazepina (10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz[b,f]azepina-5-carboxamida) se marca en la posición 10- y 11- del sistema del anillo azepina y se maneja una radioactividad de 8.88kBq/mg (0.24 μ Ci/mg) (29).

La metodología más utilizada para la cuantificación de oxycarbamazepina y el DMH es la Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC). Este método se reporta con dos variantes principales:

1. Procedimiento de tratamiento de la muestra biológica y extracción del fármaco que constituye una de las partes importantes para lograr una cuantificación del principio activo de forma adecuada.

2. Uso de fase móvil y columna.

Método 1. HPLC: (30)

A 1 ml de muestra biológica (suero o saliva) se le añaden 1ml de estándar interno (9-hidroxi-metil-carbamollacridano disuelto en solución etanólica al 20% a una concentración de 0.8 mg/l), 2 ml de agua destilada y 6 ml de acetato de etilo. Se agita por 5 min y se centrifuga, se extraen 5 ml de fase orgánica y se evapora a sequedad a 40°C bajo una corriente de nitrógeno. El tubo de la muestra seca se lava con 200 μ l de dicloro metano y se evapora nuevamente. Finalmente el residuo se reconstituye con 50 μ l de diclorometano y se guarda en congelación hasta el momento de su análisis. Se inyectan 20 μ l al cromatógrafo. La elución isocrática se lleva a cabo con una mezcla de diclorometano-metanol-n-hexano(36:10:54) en una columna con Lichrosorb Si 60, 7 μ m (250X4mm d.I) y con una velocidad de flujo de 1 ml/min. El detector espectrofotométrico se ajusta a 254nm.

Método 2. HPLC. (29)

500 μ l de muestra biológica (plasma u orina) se mezclan con 200 μ l de buffer de boratos pH 9 y 10 μ l de estándar interno (carbamazepina 10,11-epóxido GP 49.023). La mezcla se

II. GENERALIDADES

extrae con 8 ml de diclorometano por 10 minutos. Después de centrifugación durante 10 minutos, la fase acuosa se retira y el extracto se evapora a sequedad bajo corriente de nitrógeno a 60°C. El residuo se redissuelve en 200µl de fase móvil HPLC, y se inyectan 20µl al sistema.

La separación se realiza utilizando fase reversa HPLC en una columna Chromospher C₈ 150X4.6mm, tamaño de partícula 5µm (Chrompack, Middelburg, Netherlands). La fase móvil consiste en una mezcla de agua-metanol (70:30) y la velocidad de flujo es de 1.6 ml/min. La columna se mantiene a una temperatura constante de 50°C. La cuantificación se realiza con un detector ultravioleta a 210 nm.

Los límites de cuantificación para el método son de 0.25 mg/l para el derivado monohidroxlado (DMH) y de 0.125mg/l para el derivado dihidroxilado en plasma. En orina el límite de cuantificación para el DMH fue de 2.5mg/l y 0.625mg/l para el derivado dihidroxilado.

2.8. ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE OXICARBAMAZEPINA.

La oxicarbamazepina es un nuevo compuesto antiepiléptico con un amplio espectro de actividad. Se ha demostrado que oxicarbamazepina es eficaz en el tratamiento de las crisis tónicas y tónico-clónicas y/o en crisis parciales, con o sin generalización secundaria, tanto en adultos como en niños. Debido a su vía metabólica específica resulta menos probable que oxicarbamazepina interactúe significativamente con la mayoría de las medicaciones complementarias. Se reconoce como un medicamento bien tolerado y permite ayudar al paciente sin deteriorar la función cognoscitiva.

Tomando como base los estudios llevados a cabo en ratas y en ratones, la potencia y eficacia del derivado monohidroxlado (DMH) sobre las convulsiones del miembro posterior inducidas eléctricamente sugieren que el DMH sería eficaz contra las convulsiones tónico-clónicas, mientras que el marcado efecto inhibitorio que el DMH tuvo en los gatos sobre la duración de las post-descargas que siguen a la estimulación eléctrica del hipocampo, también indicaría que oxicarbamazepina tiene un efecto beneficioso sobre crisis parciales. Al suprimir la oxicarbamazepina o el DMH en monos y ratas no se observaron convulsiones de rebote.

En un ensayo especial para evaluar la agresividad del gato "rage cat", los resultados obtenidos indicaron un efecto psicotropo potencial en el hombre(22).

2.8.1. Mecanismo de acción.

Sólo se ha demostrado parcialmente el mecanismo de la acción anticonvulsiva de la oxycarbamazepina y su metabolito principal; sin embargo, se supone que, al igual que la carbamazepina, estas sustancias estabilizan las membranas neurales hiperexcitadas, inhiben las descargas neurales repetidas y disminuyen la propagación de los impulsos sinápticos(22)

2.8.2. Contraindicaciones.

Hipersensibilidad conocida a la oxycarbamazepina.

2.8.3. Reacciones secundarias y adversas (22).

Las reacciones adversas a oxycarbamazepina suelen ser de naturaleza leve y pasajera, se producen ante todo al principio del tratamiento y desaparecen generalmente al continuar con el mismo. Los efectos colaterales más comunes que se han comunicado durante la fase de dosificación inicial son fatiga, vértigo y ataxia.

En los estudios clínicos con oxycarbamazepina administrada en régimen monoterápico se han reportado los siguientes efectos secundarios:

Sistema Nervioso central (y periférico):

A menudo, fatiga. En ocasiones, vértigo, trastornos de la memoria, cefaleas, temblor, trastornos del sueño, parestesias. Raramente, labilidad psíquica, tinnitus, ataxia, depresión, trastornos visuales, ansiedad.

Tracto Gastrointestinal:

En ocasiones, trastornos gastrointestinales, p. ej. náuseas.

Reacciones de hipersensibilidad: en ocasiones, eritemas.

Sangre:

En ocasiones, descenso del recuento leucocitario (fluctuante pasajero).

Hígado:

En ocasiones, aumento ligero de las transaminasas. En casos aislados, aumento ligero de la fosfatasa alcalina.

Aparato cardiovascular:

Raramente, hipotensión ortostática.

Otros:

En ocasiones, aumento de peso, edema, hiponatremia, descenso de la libido en los varones, menstruación irregular.

Raramente, pérdida de peso. Además en los niños (que reciben politerapia): vómitos, agresividad, fiebre (de origen desconocido).

2.8.4. EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD (22).

La oxycarbamazepina no ha afectado a la actividad reproductora de las ratas y al desarrollo de su prole. Los estudios teratológicos efectuados en ratones, ratas y conejos no han proporcionado incidencias de potencial teratogénico. En un estudio perinatal y postnatal con ratas, no se observaron efectos adversos en el desarrollo y el comportamiento de la progenie. En cinco estudios sobre la mutagenicidad (in vitro e in vivo) no se han encontrado pruebas de un efecto mutagénico con la oxycarbamazepina. El ligero aumento de la incidencia de hematomas benignos y malignos, como se ha comprobado con la oxycarbamazepina en estudios a largo plazo con los ratas y ratones, se atribuye a un mecanismo no genotóxico, es decir, a la proliferación hepática. Se considera que el desarrollo de tumores hepáticos bajo estas condiciones es específico de los roedores e irrelevante para el ser humano (como en el caso de fenobarbital y la carbamazepina). Además, el metabolito de la oxycarbamazepina en el hombre, es diferente de los animales por cuanto que la vía oxidativa es de mayor importancia en estos últimos.

2.8.5. PRECAUCIONES O RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA.

EMBARAZO.

Por regla general, no deberán tomarse medicamentos durante los tres primeros meses del embarazo y se deberán analizar los beneficios frente a los riesgos de un tratamiento con este medicamento mientras dure el embarazo.

La oxycarbamazepina y su metabolito activo atraviesan la barrera placentaria. Los niveles plasmáticos de la madre y del recién nacido son similares.

No se tiene experiencia para evaluar la seguridad de oxycarbamazepina en el embarazo.

Se evitará el empleo de oxycarbamazepina durante el embarazo, sobre todo en los tres primeros meses, a menos que la medicación sea esencial y no haya otra alternativa segura. Se administrará la dosis mínima que sea eficaz y se recomienda controlar los niveles séricos.

LACTANCIA.

Por regla general, se analizará los riesgos y beneficios de tomar medicamentos durante la lactancia. La oxycarbamazepina y su metabolito activo pasan a la leche materna. Se ha comprobado que la relación de la concentración en la leche y el plasma es de 0.5 para ambos.

No se tienen experiencias para evaluar la seguridad de oxycarbamazepina durante la lactancia.

No se puede excluir la posibilidad de efectos indeseables en el lactante. Por ello, se recomienda no amamantar al lactante.

2.8.6. Precauciones y advertencias.

Puesto que oxycarbamazepina deprime el sistema nervioso central, los pacientes tratados con él deberán renunciar al consumo de bebidas alcohólicas.

Efectos sobre la capacidad de conducir o manejar vehículos: puesto que oxycarbamazepina tiene un efecto sedante, puede disminuir la capacidad del paciente para conducir vehículos o manejar máquinas.

II. GENERALIDADES

En virtud de la semejanza estructural entre la oxycarbamazepina y los antidepresivos tricíclicos, la oxycarbamazepina no deberá administrarse - por precaución- junto con inhibidores de la MAO o durante las dos semanas siguientes a la interrupción de la terapia con los mismo. Esta precaución se basa en razones teóricas, ya que no hay actualmente pruebas clínicas de interacciones medicamentosas entre oxycarbamazepina y los inhibidores de la MAO.

Se desconoce la influencia que tiene la disminución de la función renal y hepática sobre la eliminación del fármaco. La dosificación con oxycarbamazepina se establecerá con precaución en los enfermos con disfunción renal o hepática y se controlarán los niveles plasmáticos.

También se dosificará con precaución en los sujetos con enfermedades vasculares graves y en los pacientes de edad avanzada.

III. PARTE EXPERIMENTAL

III

PARTE EXPERIMENTAL

3.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL METABOLITO ACTIVO DE OXICARBAMAZEPINA (DMH) EN PLASMA POR HPLC.

3.1.1. ESTÁNDARES Y PRODUCTOS EMPLEADOS EN EL ESTUDIO.

-Oxicarbamazepina (GP 47 680) 10,11-dihidro-10-oxocarbamazepina.

-DMH (GP 47 779) 10,11-dihidro-10-hidroxicarbamazepina.

-Estándar Interno: 9-hidroxi-metil, carbamoilacridano

-Oxicarbamazepina, Tabletas 600mg, Reg. No. 238M90 S.S.A.

Lote No. 30121

Los estándares fueron donados amablemente por Ciba Geigy (Basel, Switzerland).

3.1.2. REACTIVOS

-Etanol absoluto, R.A. Merck

-Acetonitrilo HPLC, Aldrich.

-Acetato de etilo, Fisher Scientific.

-Alcohol Metílico HPLC, Mallinckrodt.

-Hidróxido de sodio, Merck.

-Agua destilada, desgasificada y desionizada.

3.1.3. PREPARACIÓN DE SOLUCIONES

-Solución de Hidróxido de sodio 2 M.:

Pesar 40 g. de hidróxido de sodio y disolver en agua destilada libre de carbonatos, aforar a 500ml.

3.1.6.1. PREPARACIÓN DE LA CURVA PATRÓN

1. Solución 1 de oxycarbamazepina:

Pesar 0.005 g. de oxycarbamazepina y aforar a 10 ml. con etanol.

2. Solución 2 de 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (DMH).

Pesar 0.020g. de hidroxycarbamazepina y aforar a 10 ml. con etanol.

3. Mezcla M1

Tomar 1 ml. de la solución 1 y 1 ml. de la solución 2 y aforar a 10 ml. con etanol.

4. Diluciones:

Tubo 1. Tomar 200- μ l. de la mezcla M1 y añadir 1.8 ml. de plasma libre de medicamentos con pipeta automática.

Concentración 20 μ g/ml. de DMH.

Tubo 2. Del tubo 1 tomar 1 ml. de solución y añadir 1 ml. de plasma libre de medicamentos.

Concentración 10 μ g/ml. de DMH.

Tubo 3. Del tubo 2 tomar 1 ml. de solución y añadir 1 ml. de plasma libre de medicamentos.

Concentración 5 μ g/ml. de DMH.

Tubo 4. Del tubo 3 tomar 1 ml. de solución y añadir 1 ml. de plasma libre de medicamentos.

Concentración 2.5 μ g/ml. de DMH.

Tubo 5. Del tubo 4 tomar 1 ml. de solución y añadir 1 ml. de plasma libre de medicamentos.

Concentración 1.25 μ g/ml. de DMH.

Tubo 6. Del tubo 5 tomar 1 ml. de solución y añadir 1 ml. de plasma libre de medicamentos.

Concentración 0.625 μ g/ml. de DMH.

3.1.6.2. PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN.

-Tomar 1 ml. de plasma conteniendo cada una de las concentraciones y añadir de forma individual 100 μ l. de NaOH 2N., agitar suavemente para evitar floculación.

-Añadir 2.5ml con pipeta automática de la solución de acetato de etilo que contiene al estándar interno.

- Añadir 2.5 ml con pipeta automática de acetato de etilo.
- Agitar exactamente 2 min. en Vortex suavemente.
- Centrifugar la muestra a 2500 r.p.m durante 20 min.
- Al terminar de centrifugar extraer el sobrenadante del tubo con una pipeta pasteur y colocarlo en otro tubo de ensayo.
- Evaporar sobrenadante a sequedad a 50° C y bajo corriente de nitrógeno suave.
- Una vez secos los tubos reconstituir la muestra con 1 ml de fase móvil (Agua, Metanol, Acetonitrilo 55:40:5), e inyectar 25µl al cromatógrafo.

Para el análisis de los cromatogramas se eligió tomar las alturas de los picos en vez de las áreas bajo la curva, pues se ha reportado una menor variación (42).

El método analítico para la cuantificación de oxycarbamazepina y su metabolito (DMH) se esquematiza en la figura 3.1.

La biodisponibilidad de un fármaco puede ser evaluada en base a la medida de la cantidad del fármaco ó de su metabolito que alcanza la circulación general y la velocidad a la que ésta ocurre (9.11). Considerando que la oxycarbamazepina se metaboliza rápida y casi completamente a DMH, en el presente trabajo sólo se reportarán los resultados obtenidos de este metabolito (22).

3.1.7. VALIDACIÓN DEL MÉTODO

Con el fin de contar con un método analítico por HPLC confiable, se evaluaron los siguientes parámetros: linealidad, precisión, exactitud, repetibilidad, estabilidad, especificidad y sensibilidad.

LINEALIDAD DEL MÉTODO.

Se prepararon 3 curvas con plasma añadiendo DMH a la concentración de 0.625, 1.25, 2.5, 5 y 10 µg/ml, y se analizaron por el procedimiento descrito en la sección 3.1.6.

Se graficó la concentración contra la respuesta obtenida (relación de altura de pico de cada fármaco con respecto a la altura del pico del estándar interno), con el fin de observar si dicha respuesta era lineal.

PRECISIÓN DEL MÉTODO.

Para determinar la precisión en un mismo día se analizaron por triplicado muestras plasmáticas a las cuales se les había adicionado DMH a la concentración de: 0.625, 1.25, 2.5, 5 y 10 µg/ml y se calculó el coeficiente de variación para cada una de las concentraciones.

REPETIBILIDAD DEL MÉTODO

La repetibilidad del método se evaluó en un análisis realizado en tres días, analizando diariamente por triplicado soluciones de DMH a las siguientes concentraciones: 0.625, 1.25, 2.5, 5 y 10 µg/ml, calculando el coeficiente de variación, para los resultados obtenidos en los tres casos.

EXACTITUD DEL MÉTODO

1. Se prepararon soluciones etanólicas del DMH a las siguientes concentraciones: 0.625, 1.25, 2.5, 5, y 10 µg/ml, se analizaron de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 3.1.6.1.

2. Se prepararon muestras plasmáticas a las cuales se les adicionó DMH a las mismas concentraciones que las soluciones arriba mencionadas, y se procesaron de acuerdo al procedimiento descrito en la sección 3.1.6.1.

3. La exactitud del método se evaluó calculando el por ciento de recobro mediante la relación de la respuesta de las muestras plasmáticas extraídas y la respuesta obtenida en la solución etanólica, para cada concentración dada.

ESTABILIDAD DEL MÉTODO.

Con el fin de establecer la estabilidad de DMH en plasma se prepararon soluciones de estos fármacos a una concentración conocida de 10 µg/ml, se dividieron en tubos de ensayo y se guardaron en congelación a -10° C hasta el momento de su análisis. Se tomaron muestras a tiempo cero y a intervalos de una semana durante un mes, y se analizaron mediante el método descrito en la sección 3.1.6.

ESPECIFICIDAD (SELECTIVIDAD) DEL MÉTODO.

Se prepararon soluciones estándar en plasma de algunos fármacos empleados con mayor frecuencia con los antiepilépticos, a una concentración aproximadamente igual a la informada como terapéutica promedio (38).

Acido acetyl salicílico	225 μ g/ml.
Acetaminofén	20 μ g/ml.
Difenilhidantoína	10 μ g/ml.
Cafeína	20 μ g/ml.
Fenobarbital	25 μ g/ml.
Diazepam	0.4 μ g/ml.
Acido Valproico	10 μ g/ml.

Una vez preparadas las soluciones anteriores se adicionaron cantidades conocidas de DMH, para observar las posibles interferencias en su determinación. Las muestras fueron analizadas de acuerdo en lo descrito en la sección 3.1.6.

SENSIBILIDAD DEL MÉTODO.

La sensibilidad del método se evaluó calculando la concentración mínima cuantificable y la concentración mínima detectable.

Concentración mínima cuantificable.

Para determinar la concentración mínima cuantificable, se analizaron 5 muestras de una solución de etanol con DMH a una concentración de 0.625 μ g/ml, posteriormente se realizó una dilución 1:2 de esta solución, y se analizaron nuevamente 5 muestras, así sucesivamente se repetió el procedimiento hasta encontrar la concentración a la cual la altura del pico es 5 veces el nivel del ruido.

Concentración mínima detectable.

Se analizaron 5 muestras de una solución de etanol con DMH a una concentración de 0.825 µg/ml, posteriormente se realizó una dilución 1:2 de esta solución, y se analizaron nuevamente 5 muestras, así sucesivamente se repitió el mismo procedimiento hasta observar la concentración en la que la relación de alturas de picos (señal del DMH u oxycarbamazepina y señal del ruido del sistema), es 2 a 1.

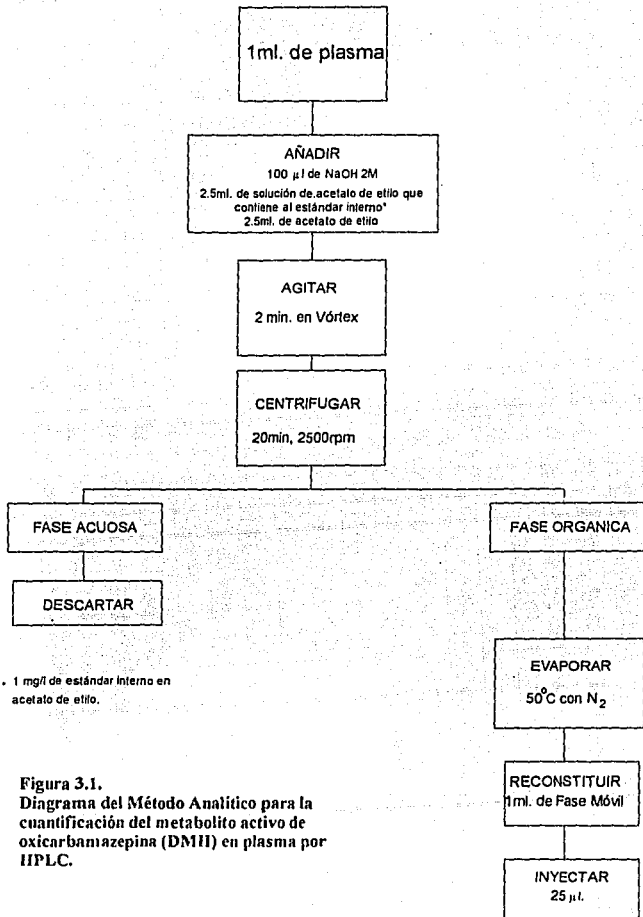


Figura 3.1.
Diagrama del Método Analítico para la cuantificación del metabolito activo de oxycarbamazepina (DMII) en plasma por HPLC.

3.2. ESTUDIO "IN VIVO": INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA BIODISPONIBILIDAD DE OXICARBAMAZEPINA.

En el estudio participaron 9 voluntarios, de sexo masculino, clínicamente sanos, verificando su estado de salud con pruebas de laboratorio tales como: biometría hemática, química sanguínea, función hepática, exámen general de orina, etc. Los voluntarios fueron informados de los objetivos, propósitos del estudio y efectos colaterales del medicamento (Apéndice B y C), y firmaron una hoja de consentimiento (Apéndice A) para participar en el mismo.

Ninguno de los voluntarios tomó medicamentos, ni bebidas alcohólicas 2 semanas antes del estudio, ni durante el mismo.

La edad de los voluntarios osciló entre 25 y 45 años, y el peso corporal varió de 60-80 kg.

En la tabla No. 3.2.1 se presentan las características físicas de cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio.

Tabla 3.2.1 Características físicas de los voluntarios que participaron en el estudio
Influencia de la dieta en la Biodisponibilidad de oxicarbamazepina.

VOLUNTARIO	EDAD (años)	Peso (kg)	Estatura (m)
1	29	60	1.64
2	30	73	1.70
3	29	71	1.70
4	29	72	1.67
5	25	80	1.83
6	34	65	1.60
7	25	63	1.58
8	45	70	1.63
9	36	62	1.62

El diseño experimental fue un diseño cuadrado latino de 3x3. Después de una etapa de ayuno a partir de las 10 p.m. de la noche anterior al estudio, los tratamientos fueron administrados de acuerdo al esquema que se muestra en la tabla No.3.2.2:

Tabla 3.2.2 Diseño del estudio con oxycarbamazepina

VOLUNTARIO	PERIODO		
	I	II	III
1	A	B	C
2	A	B	C
3	A	B	C
4	B	C	A
5	B	C	A
6	B	C	A
7	C	A	B
8	C	A	B
9	C	A	B

La numeración a cada uno de los voluntarios fue asignada aleatoriamente,

TRATAMIENTOS:

A estado de ayuno

B Una dieta con alto contenido de lípidos consistiendo en: 20g de mantequilla, 2 rebanadas de pan tostado blanco, 2 huevos fritos en mantequilla con 2 rebanadas de tocino, 200 ml de leche entera y 20 g de mermelada de fresa. (45% lípidos, 25% carbohidratos, 30% proteínas)

C Una dieta con alto contenido de carbohidratos consistiendo en: 2 rebanadas de pan tostado blanco, 1 huevo, 200 ml de jugo de manzana, 200 ml de leche descremada, 30g de cereal y 20 g de mermelada de fresa. (45% Carbohidratos, 30% lípidos, 25 % proteínas)

A cada uno de los voluntarios se le administró una dosis oral única de 600 mg. de oxícarbamazepina con 200 ml de agua, 10 minutos después de cada tratamiento.

Después de la administración del fármaco, los voluntarios permanecieron sin tomar ningún otro alimento durante 4 horas.

Se tomaron muestras sanguíneas de 5 ml. a los siguientes tiempos: 0, 0.75, 1.5, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 24, 32, 48 y 56 h después de la administración del fármaco.

Se separó el plasma por centrifugación y se congeló a -10° C hasta el momento de su análisis.

Se dejó una semana entre la administración de un tratamiento y otro, con el fin de asegurar que el fármaco ha sido eliminado totalmente del organismo y así evitar errores por acumulación del mismo.

3.3. CÁLCULO DE PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS

Los parámetros farmacocinéticos (Constante de velocidad de eliminación $[k_e]$, constante de velocidad de absorción $[k_a]$, Vida Media de eliminación $[t^{1/2}_{ke}]$, Vida Media de absorción $[t^{1/2}_{ka}]$, Área Bajo la Curva de 0-t $[AUC_0^t]$) fueron calculados primeramente utilizando el programa "Stripping". Posteriormente se ajustaron los datos utilizando el paquete PC NONLIN Versión 3.0, que realiza un análisis de regresión no lineal por el método de Gauss-Newton (36), obteniéndose así valores de los parámetros farmacocinéticos más exactos y confiables. Los estimados iniciales de los parámetros que requiere el programa fueron los obtenidos con "Stripping".

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico ANOVA del diseño experimental en cuadrado latino 3 x 3 se realizó utilizando un software especializado para este tipo de estudio: Biopak Versión 2.0 de SCI, se evaluaron diferencias significativas entre los parámetros de biodisponibilidad obtenidos para cada tratamiento (C_{máx}, t_{máx}, ABC), el análisis estadístico se efectuó utilizando los datos de concentración del DMH contra tiempo obtenidos en el estudio sin transformación, y con transformación logarítmica:

El paquete proporcionó los siguientes criterios estadísticos:

Intervalos de Confianza Clásicos

Intervalos de Confianza Westlake

Prueba de F.

IV.RESULTADOS

**IV
RESULTADOS**

4.1 Validación del método para cuantificar el DMH en plasma.

En la Figura 4.1 se muestran los cromatogramas típicos obtenidos de:

- A.- Solución conteniendo el DMH y el estándar interno.
- B.- Muestra blanco.
- C.- Plasma blanco adicionado de estándar interno.
- D.- Plasma blanco adicionado con el DMH y estándar interno.

4.1.1. Linealidad.

En la figura 4.2 se muestra la linealidad del método HPLC empleado para la cuantificación del DMH en plasma en el intervalo de concentración de 0.625-10µg/ml.

Mediante un análisis de regresión por mínimos cuadrados se obtuvo la ecuación de la línea recta con una pendiente de 0.2547, un intercepto de 0.0019 y un coeficiente de correlación de 0.9999, por lo que la ecuación que describe la línea recta es la siguiente:

$$Y=0.2547X+0.0019$$

4.1.2. Precisión

En la tabla 4.1 se muestran los resultados correspondientes a la precisión del método analítico, en el intervalo de concentraciones de 0.625-10µg/ml del DMH.

Tabla 4.1 Precisión del método
datos en Altura del DMH/Altura del std.interno

Concentración (µg/ml)	Media ±D.E	% C.V:
0.625	0.1555±0.0065	4.22
1.25	0.3211±0.0100	3.1143
2.5	0.6306±0.0174	2.7662
5	1.2933±0.0640	4.9555
10	2.5274±0.0823	3.2570

4.1.3. Repetibilidad.

En la tabla 4.2 se muestran los resultados obtenidos a la repetibilidad del método analítico, en el intervalo de concentraciones de 0.625-10 µg/ml del DMH.

Tabla 4.2 Repetibilidad del método
Datos en Altura del DMH/Altura del std. interno

Concentración (µg/ml)	Media±D.E.	% C:V.
0.625	0.1603±0.0076	4.74
1.25	0.3151±0.0023	0.74
2.5	0.6321±0.0121	1.92
5	1.2764±0.0403	3.16
10	2.6029±0.0757	2.91

4.1.4 Exactitud

En la tabla 4.3 se muestran los datos obtenidos para evaluar la exactitud del método empleado para cuantificar el DMH en plasma, dentro de un intervalo de concentraciones de 0.625-10 µg/ml.

Tabla 4.3. Porcentaje de extracción promedio
Datos promedio

Conc. DMH Solución	Conc.DMH Plasma	%Extracción
0.625	0.617	98.67
1.25	1.224	97.89
2.5	2.417	96.66
5	4.948	98.95
10	9.195	91.95

4.1.5. Estabilidad.

En la tabla 4.4 se muestran los datos promedio de concentración al evaluar la estabilidad del DMH en muestras de plasma mantenidas en congelación.

Tabla 4.4. Datos de estabilidad del DMH en plasma
mantenido a -10°C

Concentración inicial (µg/ml)	Semana	Concentración final (µg/ml)
10	1	9.86
10	2	9.67
10	3	9.42
10	4	9.25

4.1.6. Especificidad.

No se detectaron picos que correspondan a los fármacos empleados para determinar la especificidad del método para cuantificar oxycarbamazepina y su metabolito en las pruebas con soluciones blanco, ni se detectaron alteraciones en las lecturas de las alturas de los picos al utilizar soluciones de plasma adicionadas con el DMH y los fármacos ensayados. (Ver Figura

4.1. Cromatogramas típicos.)

4.1.7. Sensibilidad.

Concentración mínima detectable.

La concentración mínima detectable del DMH que se registró fue de 50 ng/ml.

Concentración mínima cuantificable.

La concentración mínima cuantificable del DMH fue de 150ng/ml.

FIGURA 4.1. Cromatogramas típicos de:

A. Solución conteniendo el DMH y Estándar interno.

B. Muestra Blanco de plasma.

C. Plasma Blanco adicionado con Estándar interno.

D. Plasma Blanco adicionado con el DMH y Estándar interno.

E. Plasma adicionado con DMH, Oxycarbamazepina y Estándar interno.

F. Plasma de voluntario después de la administración de oxycarbamazepina t=0.75 h.

Tiempos de retención:

DMH: 7.94min.

Oxycarbamazepina: 12.54 min.

Estándar interno: 15.54 min.

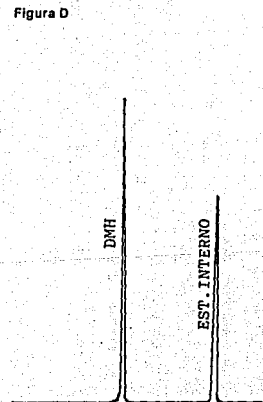
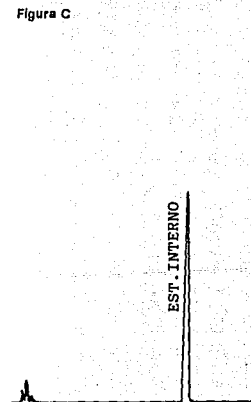
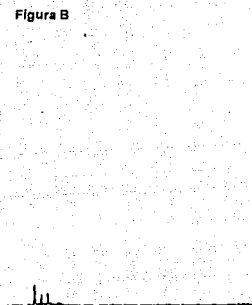
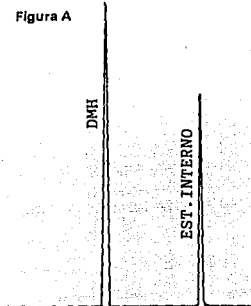


Figura E

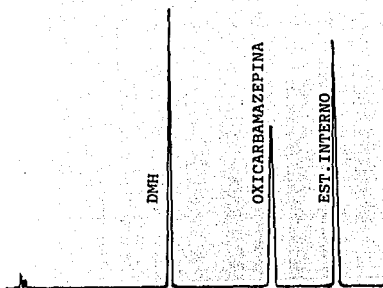
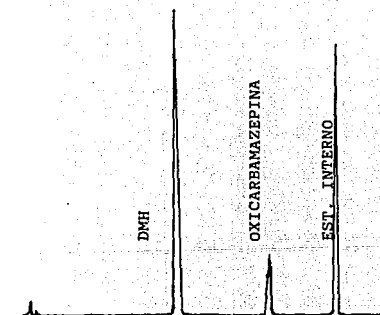


Figura F



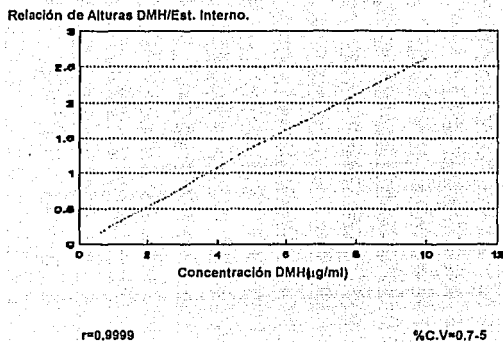


Figura 4.2. Linealidad del método analítico para la cuantificación del DMH en plasma.

4.2. Estudio de Bioequivalencia del DMH.

En el apéndice D se muestran los resultados individuales de concentración del DMH vs. tiempo en cada uno de los tratamientos bajo estudio.

En el apéndice E se registran los gráficos obtenidos de concentración del DMH vs. tiempo de forma individual con cada una de las dietas estudiadas.

En la Figura 4.3. se presentan los valores de concentración plasmática promedio obtenida en cada uno de los tratamientos estudiados.

En la tabla 4.5. se presentan los valores individuales y promedio de k_e (constante de velocidad de eliminación), k_a (constante de velocidad de absorción), $t_{1/2 k_e}$ (Vida media de Eliminación) y $t_{1/2 k_a}$ (Vida Media de Absorción) obtenidos como estimados iniciales en el programa de ajustes de cada tratamiento.

En la tabla 4.6 se presentan los valores individuales y promedio de ABC en el intervalo de muestreo de 0-56h. obtenida por el método de trapecios para cada tratamiento.

La Tabla 4.7 muestra los valores individuales y promedio de los parámetros farmacocinéticos k_e , k_a , $t_{1/2 k_e}$ y $t_{1/2 k_a}$ obtenidos por el programa de ajustes PC NONLIN. 3.0

La Tabla No. 4.8 muestra los valores individuales y promedio obtenidos para los parámetros $C_{máx.}$ (Concentración máxima) y $t_{máx.}$ (tiempo al cual se alcanza $C_{máx.}$).

Tabla 4.5. Valores individuales y promedio de k_e , k_a , $t_{1/2}(k_e)$ y $t_{1/2}(k_a)$ obtenidos en el programa de ajustes para cada tratamiento.

Tratamiento: Ayuno

Voluntario	k_e (h^{-1})	k_a (h^{-1})	$t_{1/2}k_e$	$t_{1/2}k_a$
1	0.0379	0.4764	18.2849	1.4546
2	0.0449	0.4452	15.4342	1.5566
3	0.0494	0.2842	14.0283	2.4384
4	0.0617	0.3119	11.2317	2.2218
5	0.0448	0.7750	15.4687	0.8914
6	0.0410	0.4409	16.9020	1.5717
7	0.0794	0.1299	8.7279	5.3348
8	0.0664	0.3314	10.4367	2.0911
9	0.0619	0.3210	11.1954	2.1588
Promedio±D.E.	0.0541±0.0130	0.3906±0.1681	13.523±3.0726	2.191±1.200

Tratamiento: Carbohidratos

Voluntario	k_e (h^{-1})	k_a (h^{-1})	$t_{1/2}k_e$ (h)	$t_{1/2}k_a$ (h)
1	0.0655	0.2706	10.5801	2.5609
2	0.0596	0.3064	11.6275	2.2617
3	0.0543	0.4140	12.7624	1.6739
4	0.0669	0.3091	10.3587	2.2419
5	0.0764	0.1279	9.0706	5.4182
6	0.0798	0.3111	8.6842	2.2275
7	0.0528	0.6646	13.125	1.0427
8	0.0607	0.2373	11.4168	2.9203
9	0.0633	0.2503	10.9478	2.7686
Promedio±D.E.	0.0643±0.0085	0.3212±0.1410	10.952±1.4081	2.568±1.1416

Tratamiento: Lípidos

Voluntario	k_e (h^{-1})	k_a (h^{-1})	$t_{1/2}k_e$ (h)	$t_{1/2}k_a$ (h)
1	0.0573	0.4881	12.0942	1.4197
2	0.0593	0.1907	11.6863	3.6339
3	0.0613	0.5140	11.3050	1.3462
4	0.0596	0.3311	11.6275	2.0930
5	0.0667	0.1619	10.3898	4.2804
6	0.0765	0.2322	9.0588	2.9844
7	0.0671	0.2145	10.3278	3.2307
8	0.0633	0.1699	10.9478	4.0788
9	0.0594	0.4390	10.6666	1.5785
Promedio±D.E.	0.0633±0.0056	0.3046±0.1338	11.011±0.8040	2.738±1.091

Tabla 4.6. Valores individuales y promedio de ABC de 0-56h. obtenida por el método de trapecios para cada tratamiento.

Voluntario	AYUNO ABC	CARBOHIDRATOS ABC	LÍPIDOS ABC
1	190.446	191.247	212.239
2	160.433	198.332	190.529
3	190.111	181.946	168.481
4	165.526	104.214	172.530
5	162.542	148.043	186.438
6	168.770	229.566	221.010
7	221.987	223.999	202.829
8	205.767	199.514	197.884
9	217.981	233.816	219.384
PROMEDIO±D.E.	187.062±22.74	190.075±39.42	196.813±17.98

Tabla 4.7. Valores individuales y promedio de ke, ka, t1/2(ke) y t1/2(ka) obtenidos por el programa de ajustes PC NONLIN 3.0 para cada tratamiento

Tratamiento: Ayuno

Voluntario	ke(h ⁻¹)	ka(h ⁻¹)	t1/2ke(h)	t1/2ka(h)
1	0.0285	0.4826	24.3157	1.4359
2	0.0357	0.6007	19.3904	1.1537
3	0.0421	0.3670	16.4426	1.8886
4	0.0664	0.3073	10.4385	2.2553
5	0.0344	1.0414	20.1062	0.6655
6	0.0336	0.6510	20.6110	1.0647
7	0.0585	0.1531	11.8461	4.5264
8	0.0453	0.5819	15.2686	1.1909
9	0.0570	0.3363	12.1456	2.0609
Promedio±D.E.	0.0446±0.0124	0.5023±0.2438	16.729±4.444	1.8046±1.0783

Tratamiento: Carbohidratos

Voluntario	ke(h ⁻¹)	ka(h ⁻¹)	t1/2ke(h)	t1/2ka(h)
1	0.0539	0.4460	12.8465	1.5593
2	0.0847	0.1871	8.1831	3.7038
3	0.0474	0.6108	14.6035	1.1346
4	0.0775	0.2771	10.2553	2.2553
5	0.0774	0.1437	8.9534	4.8225
6	0.0534	0.4906	12.9694	1.4127
7	0.0427	0.9517	16.2224	0.7282
8	0.0803	0.1503	8.4090	4.6097
9	0.0499	0.3509	13.8639	1.9751
Promedio±D.E.	0.0630±0.0155	0.4009±0.2472	11.8118±2.773	2.4666±1.441

Tratamiento: Lípidos

Voluntario	ke(h ⁻¹)	ka(h ⁻¹)	t1/2ke(h)	t1/2ka(h)
1	0.0495	0.4939	14.000	1.4031
2	0.0513	0.2884	13.4936	2.4026
3	0.0528	0.6654	13.1085	1.0416
4	0.0615	0.3028	11.2682	2.2866
5	0.0708	0.1366	9.7881	5.0732
6	0.0792	0.2449	8.75	2.8297
7	0.0934	0.1779	7.4135	3.8964
8	0.0549	0.1723	12.6186	4.0215
9	0.0525	0.5931	13.1985	1.1686
Promedio±D.E.	0.0628±0.0143	0.3417±0.1833	11.5154±2.215	2.6805±1.327

Tabla 4.8. Valores individuales y promedio de Cmáx y tmáx obtenidos en cada uno de los tratamientos.

Tratamiento: Ayuno

Voluntario	Cmáx. ($\mu\text{g/ml}$)	tmáx. (h).
1	5.4427	6
2	6.2901	6
3	6.8833	6
4	6.4203	3
5	5.7727	4
6	5.7909	5
7	7.453	8
8	8.2706	5
9	8.8458	4
Promedio\pmD.E.	6.793\pm1.110	5.222\pm1.396

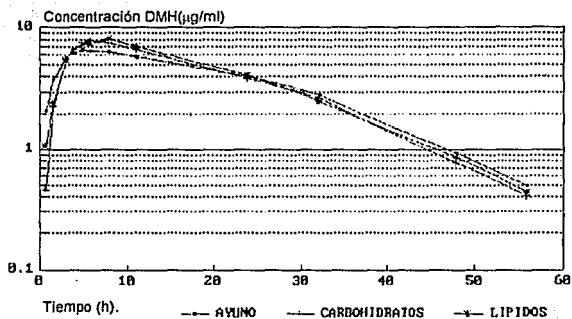
Tratamiento: Carbohidratos.

Voluntario	Cmáx. ($\mu\text{g/ml}$)	tmáx. (h).
1	9.0164	6
2	9.0537	6
3	7.5186	3
4	5.114	6
5	6.1208	8
6	10.2517	5
7	9.4325	5
8	7.5546	6
9	9.0422	8
Promedio\pmD.E.	8.011\pm1.546	5.888\pm1.448

Tratamiento: Lípidos.

Voluntario	Cmáx. ($\mu\text{g/ml}$)	tmáx. (h).
1	8.6712	3
2	7.5282	6
3	7.6354	4
4	6.4995	6
5	7.0725	8
6	12.5384	8
7	8.8215	6
8	7.4251	11
9	9.581	4
Promedio\pmD.E.	8.422\pm1.712	5.888\pm1.448

Figura 4.3. Concentración plasmática promedio del DMH obtenida en cada uno de los tratamientos después de la administración oral única de 600mg. de oxycarbamazepina.



V. DISCUSIÓN DE RESULTADOS

V

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA CUANTIFICAR EL METABOLITO ACTIVO DE OXICARBAMAZEPINA (DMH) EN PLASMA POR HPLC.

Resulta de gran importancia que el método analítico para cuantificar un fármaco sea validado previamente antes de realizar un estudio de biodisponibilidad, ya que este paso es un componente crítico que determinará la veracidad y la calidad de los resultados que se derivan del análisis de las muestras biológicas. Una validación inadecuada de un método es una de las mayores causas de la obtención de resultados deficientes que pueden repercutir en conclusiones erróneas en un estudio.

Una validación aceptable (34) requiere que cada uno de los siguientes parámetros de validación sean caracterizados adecuadamente: estabilidad de las muestras almacenadas, linealidad, repetibilidad, exactitud, precisión, sensibilidad y especificidad.

De los resultados obtenidos en el presente estudio se encontró que:

El método analítico empleado en la determinación del metabolito activo de oxycarbamazepina [10,11-dihidro-10-hidroxycarbamazepina (DMH)] resultó ser lineal en el intervalo de concentración de 0.625-10 µg/ml. Ver Figura 4.3.

De los cromatogramas presentados en la Figura 4.1 se observa que el método presenta una buena resolución tanto para el DMH como para el estándar interno empleado, tanto en solución etanólica como en plasma. Se puede observar también en la misma figura del cromatograma de la muestra de plasma blanco, que el método de análisis propuesto no presenta interferencias propias de la matriz biológica que pudiesen alterar los picos característicos del DMH ó del estándar interno, lo cual indica que después del proceso de extracción del fármaco no se encuentran componentes del fluido biológico que afecten al análisis.

5.1.1. Linealidad.

En la figura 4.2 se presenta la linealidad del método, en donde el valor de la pendiente fue de 0.2547, el intercepto de 0.0019 y un coeficiente de correlación de 0.9999 estos resultados son aceptables tomando en cuenta que el estudio se realiza en un fluido biológico. El método es lineal dentro del intervalo de concentraciones de 0.625-10 μ g/ml del DMH. Al utilizar concentraciones mayores a 10 μ g/ml se encontró una clara disminución en la linealidad, sin embargo al revisar la bibliografía (22, 30) se observó que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ en plasma para estudios con una dosis oral única de 600mg. fue de 4.6 ± 0.9 (D.Est) μ g/ml, por lo cual se consideró que el intervalo era adecuado para los fines del presente estudio.

5.1.2. Precisión.

En la tabla 4.1 se observan los coeficientes de variación en porcentaje (%C.V.) obtenidos dentro de un mismo día, los cuales fueron menores a 10%, (aceptables para fluidos biológicos por un método de HPLC). Así para el intervalo de concentraciones de 0.625-10 μ g/ml el coeficiente de variación promedio más alto fue de 4.95 % (34).

5.1.3. Repetibilidad.

En la tabla No. 4.2 se presentan los resultados de repetibilidad del método analítico en diferentes días, obteniéndose %C.V menores también a 10%, encontrándose variaciones mayores (4.74%) en la determinación de la concentración menor (0.625 μ g/ml).

Es conveniente mencionar que los valores se obtuvieron de la relación de alturas, del DMH con la altura del estándar interno. (tablas 4.1 y 4.2).

Con base en lo anterior se demostró que el método es lineal, preciso y repetible. Un mismo analista realizó la cuantificación de todas las muestras obtenidas.

5.1.4. Exactitud.

De los valores obtenidos en la tabla 4.3 en los que se representan los porcentajes de recobro de la muestra, se puede observar que son mayores al 90%; y el %C.V mayor obtenido fue de 2,32 en el intervalo de concentraciones de 0.625-10 µg/ml. Lo anterior señala que además de contar con una adecuada extracción del fármaco el método también es exacto.

5.1.5. Estabilidad.

Para la determinación de éste parámetro se tomó en cuenta la aplicación que se daría al método, y se evaluó solamente la estabilidad del DMH en el fluido biológico (plasma). De acuerdo a los resultados obtenidos (Tabla 4.4) se encontró que el fármaco es estable durante 4 semanas si las muestras se almacenan en congelación a -10°C.

No se evaluó la estabilidad del residuo después de haber sido evaporada la muestra, ya que se ha reportado que en estado sólido el DMH es estable (22).

5.1.6. Especificidad.

Debido a que en los cromatogramas no se observan picos (Figura 4.1) que interfieran con la determinación del DMH y el estándar interno, se puede asumir que el método analítico puede ser utilizado para cuantificar el DMH sin que el ácido acetil salicílico, acetaminofén, difenilhidantoína, cafeína, fenobarbital, diazepam y ácido valproico interfieran en el análisis..

5.1.7. Sensibilidad.

Concentración mínima detectable:

La concentración mínima detectable que se obtuvo para el DMH fue de 50ng/ml, observándose que el método es sensible para detectar al metabolito de interés.

Concentración mínima cuantificable:

La concentración mínima cuantificable que se obtuvo para el DMH fue de 150 ng/ml., tal concentración resulta idónea para cuantificar al DMH en plasma, ya que al realizarse el estudio de biodisponibilidad, no se encontraron concentraciones menores a ésta. Por otro lado el límite

de cuantificación del DMH reportado (31) por un método HPLC es de 250 ng/ml. Considerándose por tanto que el método empleado en este estudio resulta más sensible que los reportados a la fecha.

5.2. Estudio de Influencia de la dieta en la biodisponibilidad de Oxicarbamazepina.

Existe muy poca información sobre oxicarbamazepina debido a que es un compuesto nuevo. La oxicarbamazepina es un antiepiléptico que se administra de manera crónica y una interrupción repentina del tratamiento puede provocar en ciertos casos la manifestación de una crisis epiléptica indeseable.

La biodisponibilidad de un fármaco se estima en estado de ayuno, sin embargo se sabe que ciertos alimentos al administrarse simultáneamente con algunos fármacos provocan varias alteraciones en: su metabolismo, velocidad de absorción y cantidad total de fármaco absorbido, por tanto, resulta de suma importancia conocer la forma más adecuada de administración de la oxicarbamazepina (antes de los alimentos, con los alimentos ó después de estos) y la manera en la cual los parámetros de biodisponibilidad ($C_{máx}$, $t_{máx}$ y ABC) pueden verse alterados al administrarse con diferentes dietas.

Una alteración en la biodisponibilidad causada por alimentos, podrá repercutir en cambios significativos en la respuesta clínica, al modificarse la concentración terapéutica por cambios en el metabolismo o en la absorción del fármaco y presentándose quizá efectos adversos.

En los pocos reportes con que se cuenta sobre oxicarbamazepina la mayoría de los estudios se realizan en plasma, aunque también se recomienda usar saliva mencionándose que existe una buena correlación en los resultados entre éstos dos fluidos (30).

Debido a que diferentes componentes de los alimentos pueden presentar distintos efectos, se decidió estudiar la influencia de la dieta sobre la biodisponibilidad de oxicarbamazepina empleando dos tipos de dietas una con un alto contenido de lípidos y otra con alto contenido de carbohidratos y compararlas con la biodisponibilidad del fármaco cuando éste se administra en estado de ayuno.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

Como un antecedente al estudio realizado existe un reporte interno de Ciba Geygy (35) donde se señala que se realizó un estudio con 6 voluntarios para evaluar la absorción de la oxycarbamazepina con alimentos y sin ellos, encontrándose un aumento alrededor del 19% en la absorción cuando se administraba con alimentos, dando como resultado un aumento en el 17% del ABC. No obstante, el inicio de la absorción y la proporción del valor de ABC de oxycarbamazepina con respecto al de sus metabolitos permanecieron inalterados.

Al inicio del estudio planteado en el presente trabajo se observó satisfactoriamente que al administrar la oxycarbamazepina ninguno de los nueve voluntarios sanos presentaron alguno de los efectos adversos que generalmente se presentan al administrar carbamazepina comprobándose de esta manera que oxycarbamazepina es mejor tolerada que la carbamazepina (40).

En el Apéndice E se presentan los resultados gráficos (Conc. plasmática del DMH vs. tiempo) de cada uno de los nueve voluntarios que participaron en el estudio.

De acuerdo a los perfiles obtenidos de los datos de concentración vs. tiempo del DMH en todos los voluntarios podemos expresar que el fármaco presenta las características de un modelo abierto de un compartimiento tal y como se reporta en la bibliografía (30) y que la administración conjunta de los alimentos no cambia el modelo compartamental. Sin embargo se reporta también que las curvas de concentración vs. tiempo marcan un t_{max} de 8 h. seguido por una fase estacionaria o meseta hasta las 24 h. indicando un proceso de cinética saturable que indica capacidad metabólica hepática limitada para oxycarbamazepina (30). En los voluntarios estudiados solo se presentó esta meseta en algunos individuos y bajo ciertas características como es el caso del voluntario 1 (V1) en ayuno, y una meseta ligera solo de las 8-11 horas para el Voluntario 2 (V2) ayuno, Voluntario 3 (V3) lípidos, Voluntario 4 (V4) ayuno y lípidos, Voluntario 7 (V7) lípidos, Voluntario 8 (V8) ayuno, Voluntario 9 (V9) ayuno y carbohidratos.

Otro aspecto también a considerar es la presencia de dobles picos en los perfiles de absorción de ciertos voluntarios como es el caso de V1 lípidos, V3 carbohidratos, V4 carbohidratos y V7 ayuno.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

Como puede observarse ni la presencia de las mesetas en algunos voluntarios ni la de los dobles picos puede atribuirse a la dieta, pues este aspecto se presenta de manera indistinta en ayuno o con alguna dieta. El caso de las mesetas pudiera explicarse debido a la capacidad metabólica limitada de oxycarbamazepina, diferente en cada individuo ya que se observa a distintos tiempos, y la presencia de dobles picos pudiera explicarse debido a cambios en el sitio de absorción que permiten que ésta se vea favorecida y aumente a un tiempo dado después de una disminución parcial de la concentración plasmática, sin que esto obedezca a una dieta específica; aunque otra explicación de estos dobles picos sería una posible recirculación enterohepática (30).

En la tabla 4.5 se presentan los valores promedio de la constante de velocidad de absorción y la constante de velocidad de eliminación, Vida Media de eliminación y Vida Media de Absorción para cada tratamiento dado. Estos valores de los parámetros mencionados fueron calculados como estimados iniciales por un programa denominado "stripping" que realiza un ajuste de las curvas de concentración vs. tiempo por un algoritmo de mínimos cuadrados. Estos estimados iniciales fueron empleados para obtener el mejor ajuste de los datos al modelo realizando un regresión no lineal en el paquete PC NON LIN VERSIÓN 3.0 por el método de Gauss-Newton que presenta una modificación de Levenberg que suprime la magnitud de los cambios en los valores de los parámetros de iteración a iteración a una magnitud razonable (Método 2 de ajuste) (36). En la Tabla 4.7 se muestran los valores de Vida Media de eliminación y Vida Media de absorción calculadas a partir del paquete PC NONLIN.

Los valores promedio de vida media de eliminación ($t_{1/2}$) calculados a partir de PC NONLIN salen un poco de los reportados en la bibliografía que van de 10-13 h. (22), obteniéndose así valores que van de 11.5-16.6 h. en promedio entre los tratamientos. Respecto a lo anterior se reporta (30) en un estudio que en algunos voluntarios la eliminación del DMH fue monoexponencial de las 6-9h. y la vida media de eliminación fue de 10-13h. pero en otros individuos, la concentración plasmática del DMH disminuye bifásicamente mostrando una vida media de eliminación de 25 y 10 h. respectivamente, sugiriendo que la disminución bifásica se

V. DISCUSION DE RESULTADOS

debe al proceso de cinética hepática metabólica saturable. La recirculación enterohepática de oxycarbamazepina pudiera ser un factor adicional en la explicación de la curva de concentración vs. tiempo del DMH de forma bifásica.

Los valores de vida media de absorción que se encontraron en los tratamientos son 1.8-2.6 h. y corresponden a los reportados en la literatura (30) aunque se observa la presencia de una gran variabilidad interindividual como sucede con la vida media de eliminación.

Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ entre los tratamientos son de 6.7-8.4 $\mu\text{g/ml}$. éstos valores representan un aumento considerable con respecto a lo reportado (22) que es 4.76 $\mu\text{g/ml}$, en cuanto al valor de $t_{m\acute{a}x}$, entre los tratamientos se encontró que fue de 5.2-5.8h., mientras que lo reportado en (22) es de 4-6h., pero se reporta en (30) valores de hasta 8 h. Esto sin embargo, resulta por completo comprensible debido a grandes diferencias de una serie de factores entre los individuos como son: velocidad metabólicas, capacidad metabólica, tiempo de vaciamiento gástrico, pH gástrico, secreción biliar, flujo sanguíneo hepático, entre otros, que repercuten en la absorción del fármaco.

Se ha reportado que la carbamazepina presenta una cinética de absorción combinada de orden cero y primer orden (41), por lo que se consideró interesante estimar la cinética de absorción de la oxycarbamazepina utilizando para ello, el método de Wagner-Nelson. Los resultados mostraron que en todos los casos (dieta y ayuno) el fármaco se absorbe mediante un proceso de primer orden, tal como se reporta en la literatura (30).

Con el fin de determinar si existían diferencias significativas entre los tratamientos estudiados, los valores obtenidos de los parámetros de biodisponibilidad: ABC, $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ (Tabla 4.6 y 4.8) se analizaron empleando el paquete estadístico BIOPAK VERSION 2.0.(37)

Esto se realizó mediante una prueba de ANOVA que permite el empleo de un modelo lineal, que incluya tratamientos, sujetos y períodos, como los efectos principales del diseño experimental además de cualquier interacción cuando ésta sea requerida.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

El modelo empleado para probar la hipótesis de que no existen diferencias significativas entre los tratamientos (dietas) es el recomendado por la FDA para estudios de bioequivalencia (37) es el siguiente:

$$Y_{ijklmn} = \mu_i + \text{Secuencia}_j + \text{Sujeto}(\text{secuencia})_{k(j)} + \text{Periodo}_l + \text{Fórmula}_m + \text{Error}_n$$

Tabla 5.2.1 ANALISIS DE VARIANZA DE $C_{máx}$.

F.V.	S.C.	G.L.	F	PROB.	RESULTADO
SECUENCIA	7.7509	2	2.1733	0.1507	N.S.
SUJETO(SEC)	25.9980	6	2.4299	0.0803	N.S.
PERIODO	0.3031	2	0.0850	0.9190	N.S.
FORMULA	12.9001	2	3.6171	0.0542	N.S.
ERROR	24.9648	14			

Tabla 5.2.2 ANALISIS DE VARIANZA DE $t_{máx}$.

F.V.	S.C.	G.L.	F	PROB.	RESULTADO
SECUENCIA	8.8888	2	0.8543	0.4486	N.S.
SUJETO(SEC)	14.444	6	0.5971	0.7282	N.S.
PERIODO	8.222	2	1.0197	0.3860	N.S.
FORMULA	4.6666	2	0.5787	0.5735	N.S.
ERROR	56.4444	14			

V. DISCUSION DE RESULTADOS

Tabla 5.2.3 ANALISIS DE VARIANZA DE ABC.

F.V.	S.C.	G.L.	F	PROB.	RESULTADO
SECUENCIA	7545.2862	2	8.1083	0.0046	S
SUJETO(SEC)	6639.3952	6	2.3783	0.0852	N.S.
PERIODO	571.8892	2	0.6146	0.5548	N.S.
FORMULA	422.6429	2	0.4542	0.6440	N.S.
ERROR	6513.9297	14			

De los resultados obtenidos en las tablas anteriores 5.2.1, 5.2.2, 5.2.3., se observan que no existen diferencias estadísticamente significativas para los parámetros de biodisponibilidad entre los tratamientos (dietas).

TABLA 5.3. Intervalos de confianza para establecer diferencias en la biodisponibilidad del DMH entre las diferentes dietas

Parámetros	INTERVALO WESTLAKE		Significancia
	LIPIDOS	CARBOHIDRATOS	
ABC	85.17-114.82	87.76-112.23	N.S.
Cmáx	59.72-140.27	65.76-134.23	S.
Imáx.	48.75-151.24	54.63-145.36	S

Valores de los intervalos al 95% de confianza

Parámetros	INTERVALO CLASICO		Significancia
	LIPIDOS	CARBOHIDRATOS	
ABC	93.43-116.83	90.18-113.58	N.S.
Cmáx	104.08-143.83	98.03-137.79	S.
Imáx.	80.26-158.03	78.88-151.65	S

LÍMITES DE BIOEQUIVALENCIA 80-120.

V. DISCUSION DE RESULTADOS

La tabla 5.3 muestran de acuerdo a los intervalos de confianza tipo Westlake que los tratamientos de contraste (lípidos y carbohidratos) son bioequivalentes respecto al tratamiento de ayuno.

La base para determinar la bioequivalencia entre los tratamientos reside en el cálculo de los intervalos de confianza tipo Westlake, que es el método más recomendado e indica que los valores de los intervalos de un producto deberán encontrarse entre el 80-120% en relación al producto con que se compara (19-21).

En el presente estudio aunque se encontraron diferencias estadísticas significativas en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ de acuerdo a los intervalos de Westlake, no se encontraron diferencias en la cantidad total de fármaco absorbido (Tabla 5.3).

Considerando que los parámetros $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ reflejan la velocidad de absorción ello indica que con las dietas ésta se vio ligeramente aumentada.

Como se observa en los resultados de la tabla 5.3 los intervalos de confianza tipo Westlake y Clásico fueron muy amplios lo que revela la gran variabilidad Interindividual, por lo que sería conveniente contar con un número mayor de individuos para que el análisis estadístico fuera más confiable.

VI. CONCLUSIONES

VI

CONCLUSIONES

1. El método analítico utilizado para cuantificar al derivado monohidroxiado (DMH) de oxycarbamazepina en plasma fue lineal, preciso, exacto y repetible en el intervalo de concentraciones de 0.825-10 μ g/ml. No se detectaron interferencias en el análisis con los siguientes fármacos: ácido acético salicílico, acetaminofén, difenilhidantoina, cafeína, fenobarbital, diazepam, ácido valproico y carbamazepina, por lo que el método resultó ser específico. Así, el método se consideró adecuado para realizar el estudio de influencia de la dieta.
2. La oxycarbamazepina se metaboliza casi completamente al derivado monohidroxiado (DMH) que es el metabolito activo.
3. Los datos obtenidos en el estudio de concentración del derivado monohidroxiado (DMH) vs. tiempo se ajustaron a un modelo abierto de un compartimiento con una cinética de primer orden en todos los casos.
4. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$, pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre tratamientos en los valores de ABC de acuerdo a los intervalos de Westlake y Clásico. Debido a que el ABC representa la cantidad total de fármaco absorbido las diferentes dietas empleadas (alto contenido en lípidos y alto contenido en carbohidratos) no afectan la biodisponibilidad de oxycarbamazepina.
5. Considerando que la dieta no afecta la absorción ni la eliminación, éste fármaco podrá ser administrado conjuntamente con los alimentos.

VII. APÉNDICES

VII
APÉNDICE A

HOJA DE CONSENTIMIENTO
PARA EL ESTUDIO DE INFLUENCIA DE LA DIETA
EN LA BIODISPONIBILIDAD DE OXICARBAMAZEPINA

NOMBRE: _____
DIRECCION: _____
TELEFONO: _____

EDAD: _____
ESTATURA: _____
SEXO: _____
PESO: _____

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los riesgos en que puedo incurrir al participar en esta investigación de influencia de la dieta en la Biodisponibilidad de Oxicarbamazepina.

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente, se anexa en este documento.

Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y colección de las muestras.

FECHA: _____

_____ FIRMA

VII
APÉNDICE B

Oxycarbamazepina.

Cada tableta contiene:
Oxycarbamazepina 600mg.
Excipiente.....una tableta.

La oxycarbamazepina es un derivado de dibenzoazepina de estructura similar con la carbamazepina.

INDICACIONES TERAPEUTICAS
ANTIPILEPTICO

Epilepsia: -crisis parciales con o sin generalización secundaria.
-crisis tónico-clónicas generalizadas.

CONTRAINDICACIONES:
Hipersensibilidad conocida a la oxycarbamazepina

REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

Las reacciones adversas a oxycarbamazepina suelen ser de naturaleza leve y pasajera, se producen ante todo al principio del tratamiento y desaparecen generalmente al continuar con el tratamiento. Los efectos colaterales más comunes que se han comunicado durante la fase de dosificación inicial son fatiga, vértigo y ataxia.

En los estudios clínicos con oxycarbamazepina administrado en régimen monoterápico se han reportado los efectos secundarios siguientes:

Sistema Nervioso central (y periférico):

A menudo, fatiga.

En ocasiones, vértigo, trastornos de la memoria, cefaleas, temblor, trastornos del sueño, parestesias.

Raramente, labilidad psíquica, tinnitus, ataxia, depresión, trastornos visuales, ansiedad.

Tracto Gastrointestinal:

En ocasiones, trastornos gastrointestinales, p. ej. náuseas.

Reacciones de Hipersensibilidad:

En ocasiones, eritemas.

Sangre:

En ocasiones, descenso del recuento leucocitario (fluctuante pasajero).

Hígado:

En ocasiones, aumento ligero de las transaminasas.

0En casos aislados, aumento ligero de la fosfatasa alcalina.

Aparato cardiovascular:

Raramente, hipotensión ortostática.

Otros:

En ocasiones, aumento de peso, edema, hiponatremia, descenso de la libido en los varones, menstruación irregular.

Raramente, pérdida de peso. Además en los niños (que reciben politerapia): vómitos, agresividad, fiebre (de origen desconocido).

VII

APÉNDICE C

PROTOCOLO EXPERIMENTAL PARA EL ESTUDIO DE
INFLUENCIA DE LA DIETA EN LA BIODISPONIBILIDAD DE OXICARBAMAZEPINA

1. Para participar en el estudio es necesario que el voluntario no padezca reacción alérgica ni sea hipersensible a carbamazepina u otro medicamento.
2. No tomar medicamentos ni bebidas alcohólicas por lo menos dos semanas antes del estudio y durante el mismo. En caso contrario notificar al responsable del estudio.
3. No ingerir alimentos después de las 22:00 horas del día anterior al estudio. El sujeto tomará el desayuno indicado correspondiente a cada tratamiento del estudio (Desayuno con alto contenido en carbohidratos, lípidos o ayuno).
4. Se administrará a cada uno de los voluntarios una dosis oral única de oxycarbamazepina de 600 mg (1 tableta) 10 min. después de las diferentes dietas, con 200 ml de agua.
5. El voluntario no tomará ningún alimento 4 h después de la ingestión del medicamento sólo agua ad libitum.
6. La toma de las muestras sanguíneas se llevará a cabo a los siguientes tiempos: 0,0,75,1,5,3,4,5,6,8,11,24,32,48 y 56 h después de la administración del fármaco.
7. El volumen de la muestra será de 5 ml.
8. Se dejará un intervalo de una semana entre un tratamiento y otro.

VII
APÉNDICE D
Niveles Plasmáticos del DMH($\mu\text{g/ml}$) después de la administración
de una dosis oral única de 600mg de oxcarbamezplina.

Datos Individuales
Voluntario 1

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	1.6202	2.9943	0.2736
1.5	3.3280	5.1026	2.0759
3	5.2956	8.6712	6.4874
4	5.3940	8.0664	6.6875
5	5.4403	8.0364	8.4548
6	5.4427	8.1583	9.0164
8	5.1592	8.2577	8.9570
11	4.8456	7.4807	6.7507
24	4.7146	3.9957	3.6481
32	3.4663	2.6649	2.6528
48	1.1852	0.7387	0.7671
56	0.6839	0.4621	0.3501

Voluntario 2

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	2.2624	0.6954	0.5342
1.5	4.4180	2.1142	2.0591
3	4.0474	4.6583	5.9511
4	5.5610	5.6386	6.9207
5	5.7237	6.9092	7.9789
6	6.2501	7.5282	8.0537
8	4.5402	7.1555	7.9876
11	4.5393	6.4668	6.7403
24	3.1045	3.7470	4.0050
32	2.9618	2.8356	2.7501
48	0.8427	1.0575	0.8574
56	0.5179	0.5706	0.4904

Voluntario 3

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	1.2107	2.5711	0.6617
1.5	3.1476	5.0014	2.6981
3	4.7323	7.1459	7.5186
4	6.1778	7.6354	7.0051
5	6.8194	7.5003	7.1316
6	6.8633	6.9807	7.3263
8	6.5687	7.0654	6.8542
11	5.7978	5.4244	6.0328
24	4.2727	3.1236	3.3962
32	2.7863	2.0811	2.5333
48	1.0448	0.5148	0.8750
56	0.7034	0.3523	0.4830

Voluntario 4

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	0.4229	0	0
1.5	3.0909	0	0
3	6.4203	4.6726	2.3618
4	6.0021	5.8359	3.1398
5	6.3468	6.3289	4.0569
6	6.3577	6.4995	5.1140
8	6.3161	6.4352	4.1957
11	5.8858	5.9475	4.8662
24	3.1703	3.7807	1.6802
32	2.2563	2.6223	1.2275
48	0.6032	0.7182	0.2937
56	0.3351	0.3621	0.2698

Voluntario 5

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	3.7816	0.4110	0.5174
1.5	4.6372	1.4914	1.1276
3	5.6423	2.9440	2.1420
4	5.7727	4.6166	3.1419
5	5.6772	5.1521	3.9730
6	5.3802	5.7092	5.5239
8	5.0639	7.0725	6.1208
11	4.4461	6.6506	5.4207
24	3.4814	4.3975	3.1600
32	2.6000	2.4021	2.1325
48	0.8462	1.2383	0.7671
56	0.4446	0.4237	0.4163

Voluntario 6

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	0.6626	0.4690	0
1.5	2.6920	1.4173	2.1422
3	5.2078	5.5584	6.5202
4	5.3752	7.9744	9.2596
5	5.7909	8.6851	10.2517
6	5.7403	9.1709	9.9844
8	5.2996	12.5384	9.3312
11	4.6260	8.3553	7.9642
24	3.4827	4.3297	5.1116
32	2.9234	2.3582	3.0558
48	1.1972	0.6876	0.5304
56	0.6715	0.3749	0.1851

Voluntario 7

HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	1.2879	0.2514	0
1.5	2.7418	0.8676	2.5516
3	4.8582	4.2862	8.0383
4	5.0447	6.6219	9.1017
5	7.0431	8.4173	9.4325
6	6.1981	8.8215	8.4034
8	7.4530	8.6545	7.9888
11	7.1636	7.0684	7.1514
24	5.3526	4.4735	4.7850
32	3.7004	2.4770	3.2509
48	0.9385	0.9355	0.9469
56	0.4421	0.4815	0.5356

Voluntario 8

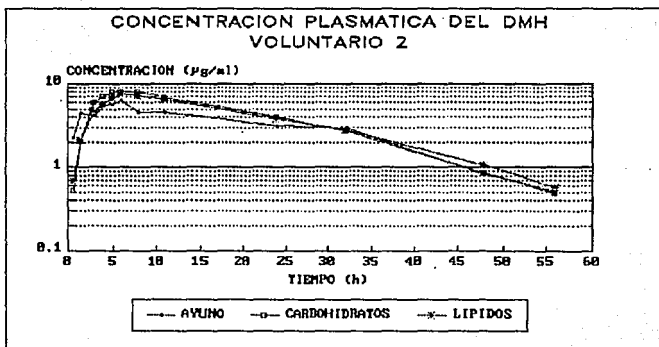
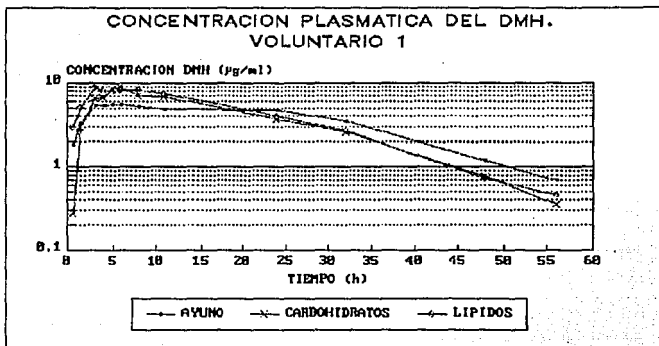
HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	4.2366	0.1194	1.3959
1.5	5.7997	0.5566	4.1001
3	7.2182	3.0239	5.2792
4	7.3029	3.8648	6.0568
5	8.2706	4.9999	7.1088
6	7.7491	5.7885	7.5546
8	7.8134	6.2876	7.3518
11	7.0760	7.4521	6.7489
24	4.0071	4.7122	4.1322
32	2.8270	3.1434	2.8659
48	0.5475	0.9194	0.8993
56	0.2847	0.4561	0.4542

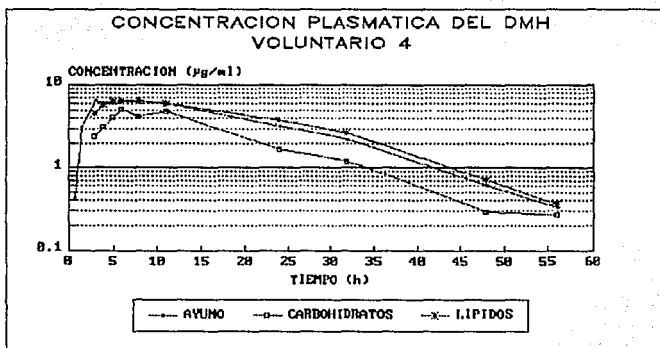
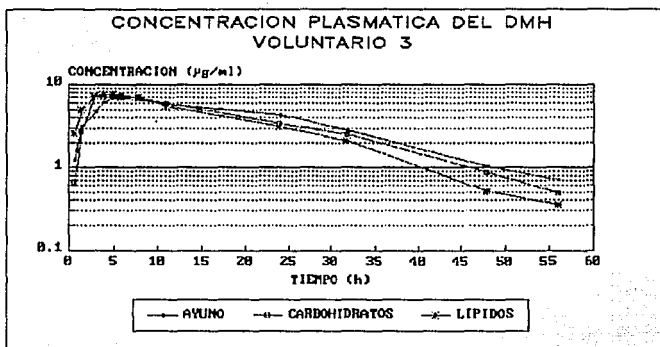
Voluntario 9

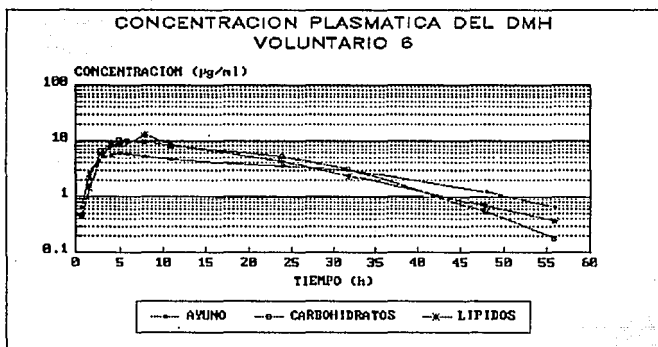
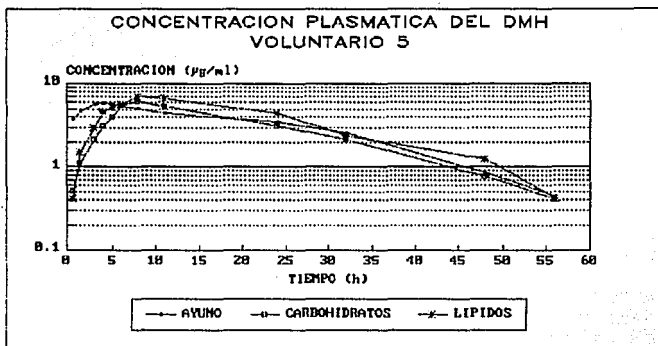
HORA	AYUNO	LÍPIDOS	CARBOHIDRATOS
0	0	0	0
0.75	3.1721	2.1627	0.7144
1.5	4.5155	5.5002	2.9544
3	7.2985	8.5054	6.3640
4	8.8458	9.5810	8.1856
5	8.6275	9.4925	8.6930
6	8.5283	9.3789	9.0159
8	8.6004	8.5926	9.0422
11	7.9783	7.3645	7.8247
24	4.4423	4.3744	4.8002
32	1.9891	2.2661	3.4665
48	1.1502	1.0431	1.0495
56	0.3732	0.4406	0.4504

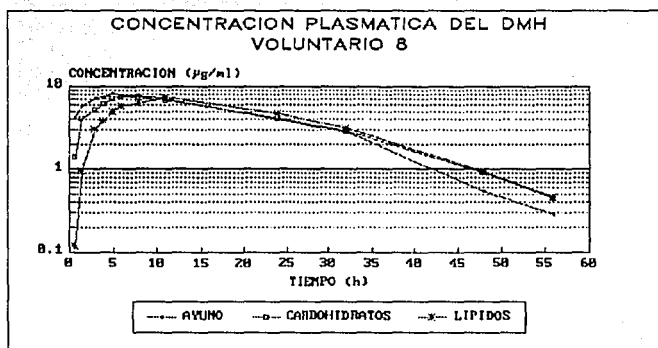
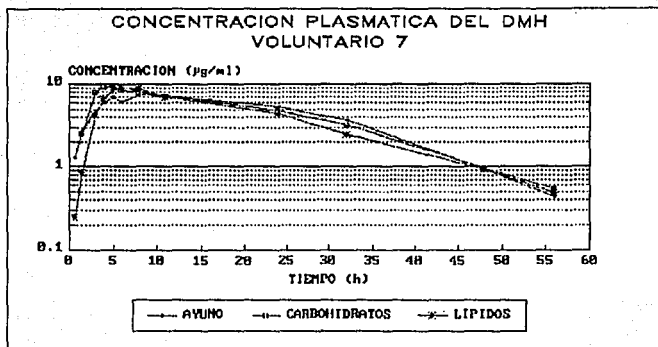
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

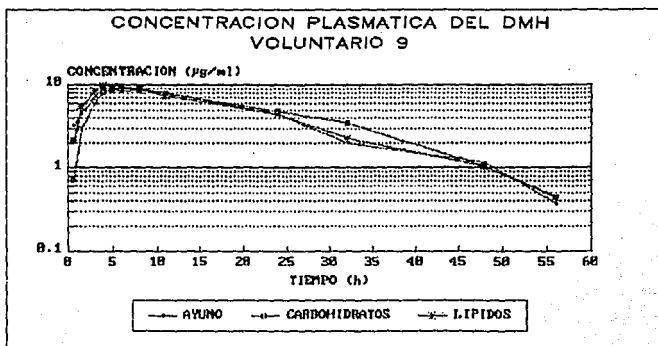
APÉNDICE E











VIII. BIBLIOGRAFÍA

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Jawad, S., Richens, A., Goodwin, G. and Yuen W.C: Controlled trial of lamotrigine (Lamictal) for refractory seizure. *Epilepsia* 30, 358-363. 1989.
2. Buchtal, F. Suensmark, O. and Schiller, P.J. Clinical and electroencephalographic correlation with serum levels of diphenylhydantoin. *Archives of Neurology* 2, 624-630. 1960.
3. Reynolds, E, H.m Chadwick, D. and Galbraith, A. W. One drug "phenytoin" in the treatment of epilepsy, de. *The Lancet*, ii 923-936. 1976.
4. Drefuss, F.E. Editor, Oxcarbazepine an improvement in anti-epileptic-therapy. *Behavioural Neurology*. Volume 3 Supplement 2. Summer 1990.
5. Gallagher, B.B, Baumel, J.P., Woodbury, S.G. and Dimicco, J.A. Clinical evaluation of eterobarb, a new anticonvulsant drug. *Neurology*, 25, 399-404. 1975.
6. Mattson, R.H. Williamson, P.D., and Hanah, E. Eterobarb therapy in epilepsy. *Neurology* 26, 1014-1017. 1976.
7. Carl C. Peck, William H. Barr, Leslie, Z. Benet. et al. Opportunities for integration of Pharmacokinetics, and Toxicokinetics In Rational Drug. Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences* Vol. 81, No. 6. Conference report. June 1992.
8. Federal Register. Vol. 42 No. 5- Friday January 7. 1977.
9. Criteria and evidence to establish a bioequivalence requirement. *Ibid* 21, CFR ch 1 (4-1-87-edition) part 320, p.118. 1977.
10. Annon A., *Guide for Biopharmaceutical Studies In Man.*, The college of Pharmacy, Univ. of Kentucky USA. 1971.
11. Welling, P.G.; Tse, Francis.L.S. et al. *Pharmaceutical Bioequivalence. . Drugs and the pharmaceutical sciences.* p. 117-143. 1991.
12. Zannoni, V.G. and Sato, P.H.: Effects of ascorbic acid on microsomal drug metabolism, *ANN. N.Y. Acad. Sci.* 119-130, 1975.
13. Wattenberg, L. W.: Studies on polycyclic hydrocarbon hydroxylases of the intestine possibly related to cancer. Effect of diet on bezypyrene hydroxylase activity. *Cancer* 28: 99-102, 1971.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

14. Melander, A. Influence of food on the bioavailability of drugs. *Clin. Pharmacokinet.* 3: 337-351. 1978.
15. Welling P.G. Dosage routes, bioavailability, and clinical efficacy. In *Pharmacokinetics regulatory Industrial. Academy Perspectives.* pp. 97-157. 1988.
16. Mischler, T.W., Sugermann, A.A. et al. Influence on probenecid and food on the bioavailability of cephadrine in normal subjects. *J. Clinical Pharmacol. Ther.* 22:108-112. 1974.
17. McNamara, P.J., Jewell, R.C., Jenson B.K. et al. Food increases the bioavailability of acitretin. *J. Clinical Pharmacol.* 28:1051-1055. 1988.
18. Academy of Pharmaceutical Sciences, 128th Annual meeting of the American Pharmaceutical Association Washington D.C. April 1980.
19. Westlake, W.J. Design and statistical evaluation of bioequivalence studies in man. *Biometrics* 35: 273-280. 1979.
20. Westlake, W.J. Bioavailability and Bioequivalence of Pharmaceutical Formulations. In K.E. Pace (ed), *Pharmaceutical statistics for drug Development.* Marcel Dekker, N.Y. 1988.
21. Westlake, W.J. Use of statistical methods in evaluation of in vivo performance of dosage forms. *J. Pharm. Sci.* 62 (10) :1579-1589. Oct. 1973.
22. Monografia Trileptal (Oxcarbazepina) de, *The Lancet* II, Ciba Geigy. Marzo 1993.
23. Feldman, K.F. et al. Pharmacokinetics and metabolism of GP 47 779, the main human metabolite of oxcarbazepina (GP 47680) in animal and healthy volunteers In: Dam M. et. al. (Editors) *Advances in Epileptology*, Raven Press. New York. 1981.
24. Rai, P.V., Egli, M., Wad, N. Serum level studies of oxcarbamazepine and its metabolites in clinically effective dosage. In *Proceedings of the 11th Epilepsy International Symposium, Florence Italy.* 1979.
25. Baltzer V, Schumutz M. Experimental anticonvulsive properties of GP 47680 and of 47779, its main human metabolite, compounds related to carbamazepine. In: Meinardi, H, Rowan A J. eds *Advances in Epileptology.* Amsterdam & Lisse: Swets & Zeitlinger BV, 1978: 295-299. 1977.

VIII. BIBLIOGRAFIA.

26. Reinikainen K, Keraene T, Hallikainen E, Riekkinen PJ. Substitution of diphenylhydantoin by oxcarbazepine or carbamazepine: double-blind study. *Acta Neurol. Scand.* 69 (suppl.)89-90. 1984.
27. Houkkooper MA, Lammerstma A, Meyer JWA, et al. Oxcarbamazepine (GP 47. 680): A possible alternative to carbamazepine?. 28:693-698. 1987.
28. Wagner, J. and Schmid, K. Induction of microsomal enzymes in rat liver by oxcarbazepine, 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbamazepine and carbamazepine. *Xenobiotica*. Vol 17 No. 8 951-956. 1987.
29. Schütz, H. et al. The metabolism of C-oxcarbazepine in man; *Xenobiotica* 16, 769-778. 1986.
30. Kristensen O., Killgassrd, N.A., B, Jhonsson and Sindrup S. Pharmacokinetics of 10-OH-carbamazepine, the main metabolite of the antiepileptic oxcarbazepine, from serum and saliva concentrations. *Acta Neurol. Scand.* 145-150. 1983.
31. Paulina, N.M., van Heingen, PHF, RPH, Malcom D, Eves, B. Sc. MB ChB, et al. The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clin Pharmacol. Ther.* 50:410-419. 1991.
32. Theisohn, M. and Heimann, G. Disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its metabolites in healthy volunteers; *European Journal of Clinical Pharmacology* 22, 545-551. 1982.
33. Krämer, G, et al. Oxcarbazepin versus Carbamazepin bei gesunden Probanden Studien zur Kinetik, zu Metabolismus und Verträglichkeit pp. 379-387. In: R. Kruse (Ed). *Antiepileptic Monotherapy or Polytherapy. History of Medicine Lectures, 25 th, Jubilee Meeting of the German Section of the International League Against Epilepsy, Epilepsie* 84. Reinbek: Einhorn-Press: 379-384. 1985.
34. The United States Pharmacopela XXIII and N.F. XVIII. United States Pharmacopelal Convention, Inc. USA 1994.
35. Clinical Report B84, Medical Department, Ciba-Geigy Limited, Basle, Switzerland. 1989.
36. Manual del PC NON LIN 3.0. SCI Software Statisticcal Consultants, Inc.

VIII. BIBLIOGRAFÍA.

37. Blopak Profesional Data Analysis system Versión 2.0 SCI Software. Statistical Consultants, Inc. Lexington, Kentucky
38. Goodman y Gullman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica 7a. edición; Ed. Panamericana. México. 1985.
39. Kumps A. Simultaneous HPLC determination of oxcarbazepine, carbamazepine and their metabolites in serum. J. Liq. Chromatogr. 7(6), 1235-41. 1984.
40. Faigle, J.W. and Menge. G.P: Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance. Comparison with carbamazepine. International Clinical Psychopharmacology, 5, Suppl. 1, 73-82. 1990.
41. Lillian E. Riad, Keith K.H. Chan, William E. Wagner, Jr., and Ronald J. Sawchuk. Simultaneous First and Zero-Order. Absorption of carbazepine tablets in humans. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.75 No.9. 897-900. Sep. 1986.
42. Daniels S:L. and Vanderwielen A.J., Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol.70: 211-215 .1981.