



6
2 Ejm

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLAN

**“REVISION BIBLIOGRAFICA DE LOS ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS
DE TRES ANTIEPILEPTICOS: CARBAMAZEPINA,
CLONAZEPAM Y NITRAZEPAM”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER
EL TITULO DE
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO
P R E S E N T A N
MARIA TERESA CARVAJAL FIGUEROA
RODOLFO PINAL CALVILLO

DIRECTOR DE TESIS:
M. en C. EDILBERTO PEREZ MONTOYA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta 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.

INDICE

	PAGINA
INTRODUCCION	1
OBJETIVOS	4
CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LA EPILEPSIA	5
1.1 EPILEPSIA	5
1.2 CAUSAS DE LA EPILEPSIA	7
1.3 CLASIFICACIONES DE LA EPILEPSIA	9
1.4 OCNIDENCIA EPILEPTICA	12
1.5 ASPECTOS SOCIALES DE LA EPILEPSIA	16
CAPITULO II. ANTICONVULSIVANTES	20
2.1 CLASIFICACION DE LOS ANTICONVULSIVANTES	21
2.2 FARMACOS ANTIEPILEPTICOS DISPONIBLES EN EL MERCADO	22
2.3 TERAPIA	25
2.4 CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE LOS ANTICONVULSIVANTES	27
CAPITULO III. CARBAMAZEPINA	
3.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	31
3.2 METODOS DE ANALISIS	35
3.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	40
3.4 APLICACIONES TERAPEUTICAS	40
3.5 MECANISMO DE ACCION Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD	41

3.6	CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS	44
3.6.1	ABSORCION	44
3.6.2	DISTRIBUCION	62
3.6.3	METABOLISMO Y ELIMINACION	68
3.7	EFFECTOS COLATERALES	78
CAPITULO IV. NITRAZEPAM Y CLONAZEPAM		
4.1	PROPIEDADES FISICOQUIMICAS	80
4.2	METODOS DE ANALISIS	89
4.3	PROPIEDADES FARMACOLOGICAS	95
4.4	APLICACIONES TERAPEUTICAS	96
4.5	MECANISMO DE ACCION Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD	98
4.6	CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS	101
4.6.1	ABSORCION	101
4.6.2	DISTRIBUCION	118
4.6.3	METABOLISMO Y ELIMINACION	124
4.7	EFFECTOS COLATERALES	131
CONCLUSIONES		132
BIBLIOGRAFIA		135

I N T R O D U C C I O N

O B J E T I V O S

I N T R O D U C C I O N

El tratamiento de la Epilepsia con anticonvulsivantes, ha demostrado claramente que es el método más adecuado para controlar las crisis. Sin embargo, en ocasiones la presencia de ataques continúa a pesar del tratamiento; cuando esto sucede, la práctica común ha sido la polifarmacia, adicionar más de un antiepiléptico al tratamiento. Se ha reportado que algunos pacientes reciben hasta doce fármacos distintos en forma concomitante. La práctica de la polifarmacia es más un hábito que el resultado de la evaluación en la eficacia de los fármacos antiepilépticos, y la sobremedicación implícita, lejos de ser benéfica, puede ser peligrosa para el paciente. Aumentar el número de medicamentos administrados a un paciente, debe reservarse para los casos en que se haga indispensable, el médico debe buscar la manera de mejorar la terapia en base a un criterio científico.

La aplicación de los conceptos de Biofarmacia, en especial los estudios farmacocinéticos, han ayudado en mucho a mejorar la terapia anticonvulsiva, gracias a que se ha hecho posible el diseño de regímenes terapéuticos racionales. Por esta razón, se han iniciado en nuestro país, trabajos encaminados a tratar de mejorar la terapia anticonvulsiva. Gómez Lysbeth --- (1981) y Pérez Montoya (1983), en sus trabajos de maestría han cubierto en forma extensiva las características biofarmacéuticas del Acido Valproico.

La monoterapia antiepiléptica, puede tener éxito en un 85% de los casos, siempre y cuando se consideren los aspectos biofarmacéuticos del compuesto. El clonazepam y la carbamazepina, fueron introducidos hace 9 y 10 años respectivamente, durante este período, los avances logrados en el estudio de las características biofarmacéuticas de dichos compuestos, son considerables y de utilidad invaluable, puesto que los fármacos se -

han estudiado no solo en animales, sino también en los propios pacientes. Se han hecho incluso estudios poblacionales y se han observado y analizado los efectos de largos periodos de tratamiento. Estos últimos aspectos, solo pueden cubrirse satisfactoriamente algunos años después de lanzar el producto al mercado, tal como ocurre con el clonazepam y la carbamazepina.

Sin embargo, a pesar de que la información sobre el tema es extensa, se encuentra extremadamente dispersa en la enorme cantidad de publicaciones periódicas existentes. La dispersión de la información trae como consecuencia que algunos hallazgos interesantes sean ignorados, y que por lo tanto, no se aproveche su utilidad. Por esta razón, consideramos adecuado realizar una revisión detallada sobre los avances más recientes en el estudio de los aspectos biofarmacéuticos de los antiépilépticos en cuestión, y concentrar los puntos informativos más útiles en un solo trabajo. Con esto se proveerá de herramienta útil para la optimización del tratamiento antiépiléptico.

Conviene destacar que la Epilepsia es un mal mucho más frecuente de lo que podría imaginarse, los datos reportan que una de cada 200 personas sufre algún tipo de epilepsia. Las personas epilépticas han sufrido a lo largo de la historia un trato discriminatorio a tal grado que se han formulado leyes que atentan contra la integridad física y moral de quienes padecen este mal. Estas injusticias legitimizadas por increíble que parezca, se han suscitado en países civilizados. Por ejemplo, al menos hasta 1973, en 14 estados de los Estados Unidos de Norteamérica, las leyes requerían esterilización de las personas epilépticas como requisito para otorgarles licencia de matrimonio; además algunos países impusieron severas restricciones, para permitir la entrada a personas epilépticas.

El control de la Epilepsia con fármacos anticonvulsivantes, se ha demostrado que puede dar excelentes resultados y que las crueldades antes mencionadas pueden y deben dejarse en la -- historia.

Esta tesis comprende además, otro antiepiléptico, el Ni trazepam, este compuesto no tiene aplicaciones anticonvulsivas - en los Estados Unidos, por lo que la información sobre él no es muy abundante. Sin embargo, el uso del Nitrazepam en México y - en Europa es frecuente.

El uso en México del Nitrazepam y la relativa falta de información sobre él, constituye a nuestro juicio, razón suficiente para incluirlo en este trabajo.

O B J E T I V O S

Presentar en detalle, la más reciente información sobre los aspectos biofarmacéuticos - de los 3 antiepilépticos: Carbanazepina, Clonazepam y Nitrazepam.

Hacer un análisis sobre las perspectivas de utilidad y posibles beneficios, gracias a la terapia antiepiléptica con los tres fármacos.

C A P I T U L O

I

CAPITULO I. ASPECTOS GENERALES DE LA EPILEPSIA.

1.1 EPILEPSIA.

La epilepsia es probablemente el desorden cerebral más antiguamente conocido, el impacto que este mal ha tenido en la humanidad, puede constatarse simplemente con las palabras que se le relacionan; como "ataque", ó el solo nombre de Epilepsia que del griego Epilepsia, significa "tomar posesión de". Los ataques epilépticos se creyó eran producto de posesiones demoníacas, de aquí que en la antigüedad un misticismo cubriera todo lo que a epilepsia se refiere. Escritos Arabes, Hebreros y Egipcios, hacen ya referencia a los ataques epilépticos; sin embargo, la primera discusión detallada la hace Hipócrates en el libro "Sobre la Enfermedad Sagrada", por el año 400 a.C., - quien explica que los ataques obedecen a oclusiones de los ventrículos cerebrales causadas por humores que interfieren con la circulación normal en el cerebro.

Durante la Edad Media, los casos de epilepsia se encomendaban a la protección de santos. San Juan Bautista fué el primer Santo invocado, y durante mucho tiempo la epilepsia se conoció como la enfermedad de San Juan. Posteriormente se llamaron a otros Santos: San Vito, de aquí la expresión "Mal de San Vito" que todavía escuchamos, San Cornelio, San Valentín y San Javier. Fue hasta el Renacimiento cuando los científicos empezaron a emplear los nuevos hallazgos de Anatomía y Fisiología para el estudio de los ataques. Podría decirse sin embargo, que las bases del actual conocimiento sobre la concepción y terapia de la epilepsia, empezaron con Bravis y Locock respectivamente a mediados del siglo XIX. (1,3,7).

El término epilepsia abarca un grupo de desórdenes del Sistema Nervioso Central (SNC, principalmente la corteza cerebral), con diversas causas, que se caracterizan por una mani-

festación común: la presencia de ataques. La epilepsia se define como un estado de excesiva descarga neuronal, debido a causas intra o extra craneales; dicho desorden se caracteriza por eventos individuales que tienden a ser recurrentes y producen alteraciones de movimiento, sensación, percepción, comportamiento y -- conciencia. Estos eventos involucran a un gran número de neuronas sincronizadas.

Una propiedad muy importante de todos los ataques es la capacidad de producir modificaciones permanentes en el umbral de ataque del SNC, además producen un incremento en la predisposición de eventos adicionales. Esta propiedad no es de gran importancia en el caso de convulsiones de origen extracraneal como -- aquellas debidas a fármacos o desórdenes homeostáticos (puesto -- que éstas son limitadas en tiempo), en cambio, es muy importante en el caso de la Epilepsia Cerebral, primaria o secundaria. Esta es una razón fuerte para considerar el uso de una adecuada terapia con anticonvulsivantes, la cual se utiliza profilácticamente para prevenir o reducir convulsiones y disminuir la tendencia a perpetuarse. (5).

Un ataque epiléptico es la expresión de un defecto en el procesamiento de señales en la materia gris; una falla en los mecanismos limitantes de la excitación neuronal que produce un estado de actividad excitatoria incontrolable. La crisis obedece a que el "umbral" que la desencadena ha sido sobrepasado, de --- aquí que cualquier cerebro sea potencialmente susceptible a sufrir un ataque epiléptico. Las causas que pueden llevar a pasar dicho "umbral" son muy variadas: lesiones cerebrales por traumatismo, enfermedades generativas, fármacos, etc., por esta razón, el término epilepsia se refiere a un síndrome más que a una enfermedad en sí, en consecuencia, no existe una patología propia de la epilepsia.

1.2 CAUSAS DE LA EPILEPSIA.

Puesto que la epilepsia es un síndrome, son varias las causas que la originan. En nuestro país, las primeras 5 causas enlistadas a continuación, abarcan la etiología de más del 90% de las epilepsias. (17).

CAUSAS DE LA EPILEPSIA

Clasificación etiológica de las epilepsias de acuerdo al Instituto Nacional de Desórdenes Neurológicos y Ceguera (Cushid, J. 1979 (11)).

1.- Factores Genéticos y de Nacimiento:

- a) Influencia genética: idiopática, criptogénica.
- b) Anormalidades congénitas: incluye anormalidades cromosomales.
- c) Factores prenatales: infecciones, drogas, anoxia, etc.
- d) Factores perinatales: trauma de nacimiento, asfixia neonatal, infecciones perinatales.
- e) Lesión hepática perinatal: Nacimiento prematuro.

2.- Agentes Físicos o Traumatismos:

- a) Intervención quirúrgica craniocerebral.
- b) Hematoma o infusión subdural o epidural.
- c) Cicatrización meningocerebral post-traumática.
- d) Anoxia e hiperoxia (incluye personas ahogadas).

3.- Procesos Infecciosos:

- a) Meningitis: Tuberculosa, purulenta, viral, parasítica, fungal.
- b) Abscesos epidural y subdural.
- c) Abscesos del cerebro y granuloma: Metástática, propagación directa.

- d) Encefalitis: Viral.
- e) Otros: incluye parásitos.
- f) Fiebre: Convulsiones febriles.

4.- Carencias Metabólicas y Nutricionales:

- a) Desequilibrio electrolítico y de agua: Sodio, Calcio, Deshidratación, sobrehidratación, otros.
- b) Metabolismo de carbohidratos: hipoglucemia, diabetes - mellitus, enfermedad por acumulación de glucógeno.
- c) Metabolismo de proteínas: fenilcetonuria, porfiria, - otro.
- d) Metabolismo de grasas: enfermedad por acumulación de lípidos, otro.
- e) Deficiencia vitamínica: Deficiencia de piridoxina, - otro.
- f) Desórdenes endocrinos: Menstruación, otro.

5.- Neoplasias:

- a) Tumores primarios intracraniales.
- b) Tumores metastáticos.
- c) Linfoma y leucemia.
- d) Niveles sanguíneos en tumores y malformaciones vasculares (eg. malformaciones arteriovenosas, síndrome - Sturge-Weber).

6.- Perturbaciones Circulatorias:

- a) Hemorragias subaragnoideas.
- b) Trombosis sinus.
- c) Encefalomalacia debido a trombosis, embolias, hemorragias.
- d) Encefalopatía hipertensiva.
- e) Arterioesclerosis y daños oclusivos arteriales intracraniales y extracraniales.
- f) Vasospasmos (eg. migraña).
- g) Síncope.
- h) Cambios en la sangra: anemia, diatesis hemorrágica.

7.- Factores Tóxicos:

- a) Sustancias inorgánicas (eg. Monóxido de carbono)
- b) Sustancias metálicas (eg. plomo, mercurio).
- c) Sustancias orgánicas: Alcohol, otro.
- d) Drogas.
- e) Desórdenes alérgicos: Ingestión de toxinas, vacunación o inyección de proteínas extrañas al organismo.
- f) Embarazo.
- g) Otros: Uremia u otras condiciones médicas tóxicas.

8.- Anomalias Degenerativas y Heredofamiliar:

- a) Esclerosis Múltiple.
- b) Esclerosis Tuberosa.
- c) Degeneración Cerebelar con Convulsiones.
- d) Otro.

9.- Causas Psicogenéticas.

10.- Causas Desconocidas.

1.3 CLASIFICACION DE EPILEPSIA.

Existen diferentes tipos de Epilepsia, la clasificación más sencilla desde el punto de vista clínico es la siguiente --- (2, 6):

- 1.- Generalizada:
 - a) Gran mal.
 - b) Pequeño mal.
 - c) Estatus epiléptico.
- 2.- Parcial:
 - a) Epilepsia Jacksoniana (Rolándica).
 - (Local y Fo- b) Epilepsia parcial continua (Epilepsia - - - cal) Kojevnohoff)
 - c) Lóbulo temporal (ataques psicomotores).

3.- Convulsiones Febriles y Espasmos Masivos.

1.a) Gran Mal: Por lo general, los pacientes presentan un aura típica que puede ser señal de un ataque inminente. Este tipo de epilepsia se caracteriza porque sobreviene una pérdida de la conciencia. Frecuentemente aparecen dos fases: Tónica y Clónica, y una etapa post-ictal. El paciente se encuentra en fase tónica cuando presenta contracciones corporales y rigidez muscular. En la fase clónica hay crisis convulsivas y posteriormente, en la etapa post-ictal, a menudo los pacientes se quejan de dolores musculares y dolor de cabeza. Las crisis del gran mal aparecen generalmente, después de los 11 años de edad.

1.b) Pequeño mal: En este tipo de epilepsia, los ataques se caracterizan por ausencia momentánea de la conciencia, situación que dura pocos segundos. El paciente, repentinamente regresa a sus actividades físicas y mentales después de la interrupción. Los ataques del pequeño mal se repiten varias veces al día y con mucha frecuencia, por ejemplo 100 ataques al día. El pequeño mal empieza invariablemente en niños cuya edad va de 1 a 17 años. En algunos pacientes los ataques desaparecen después de los 17 años y pasan a la normalidad, pero en otros casos, aparecen los ataques del gran mal.

Otras variantes del pequeño mal son: Crisis acinéticas, Crisis Astásica y Espasmos Mioclónicos. En las crisis acinéticas y astásica, hay pérdida de la conciencia por parte del paciente y en ambas crisis se recupera segundos después; la diferencia es, en la primera no hay pérdida de la postura, mientras que en la segunda sí. Los espasmos mioclónicos se caracterizan porque ocurre en los músculos corporales del paciente, sin alteración evidente de la conciencia o asociada con una típica ausencia. Estos espasmos se presentan frecuentemente en la mañana y cuando los pacientes duermen.

1.c) Estatus Epiléptico: En este "status", el paciente presencia ataques que ocurren repetidamente y sin recobro de la conciencia. Este serio desorden desencadena ataques severos con intervalos relativamente cortos o a veces no hay intervalos entre los ataques.

2.a) Epilepsia Jacksoniana: Los pacientes que padezcan este tipo de epilepsia, presentan ataques debidos a una lesión local del cerebro, tales como, tumor cerebral o cicatrices cerebrales. En la epilepsia Jacksoniana, las descargas eléctricas focales pueden permanecer localizadas pero algunas veces, estas descargas pueden propagarse hasta llegar a ser generalizadas y desencadenar un ataque del gran mal. En este caso, el aura puede o no presentarse.

2.b) Epilepsia Parcial Continua: Generalmente, los pacientes presentan una actividad convulsiva de una parte del cuerpo, que puede ser continua o con breves interrupciones por largos períodos de tiempo. Frecuentemente son continuos, localizados con ataques mioclónicos o ataques motores focales.

2.c) Ataques Psicomotores: Esta categoría, prácticamente incluye todos los tipos de ataques que no caben dentro de las descripciones clásicas de los ataques del gran mal, pequeño mal, - - Jacksoniana. Los ataques se originan de una anomalía del lóbulo temporal, los pacientes en este tipo de ataques presentan automatismos, movimientos aparentemente intencionados y a veces amnesia.

3.- Convulsiones Febriles: Se caracteriza por la presencia de fiebre y convulsiones. La primera convulsión que presenta un niño epiléptico, es una convulsión febril. Las convulsiones febriles son comunes entre niños con familia que ya haya presentado historia epiléptica. Subsecuentemente, muchos niños desarrollan ataques psicomotores. Las convulsiones no febriles, se pueden --

presentar en la mayoría de los pacientes con antecedentes de convulsivantes febriles.

Espasmos Masivos: Este tipo de ataque es común en los primeros dos años de vida del paciente. Se caracteriza por una repentina contracción muscular. Los niños tienen ataques que empiezan con fuerza, pueden ocurrir individualmente o en serie; las contracciones pueden ser cortas hasta progresivamente intervalos largos. Los niños con evidencia de retraso mental y motor, presentan estos ataques que pueden desaparecer después de los tres años de edad.

1.4 INCIDENCIA EPILEPTICA.

A pesar de que durante los últimos 50 años se han hecho esfuerzos para obtener datos estadísticos precisos en lo que se refiere a incidencia y prevalencia epilépticas, los criterios que para el efecto aplican los autores son muy variados, en consecuencia, la falta de acuerdo da lugar a la incertidumbre. Por desgracia, los estudios publicados rara vez son comparables, puesto que no existe acuerdo alguno ni siquiera para definir lo que es un ataque o epilepsia (9). La cuestión de que si un paciente debe ser registrado bajo el diagnóstico de epilepsia o si solo tiene ataques epilépticos aislados es muy a menudo materia de discusión entre los epileptólogos. Algunas investigaciones solo incluyen pacientes con ataques epilépticos recurrentes, mientras otras incluyen todos los ataques sin importar la frecuencia. La incertidumbre se ve acumulada por el hecho de que algunas investigaciones incluyen niños con convulsiones febriles, mientras que otras descartan a pacientes cuyos ataques son consecuencia de males orgánicos cerebrales. Existen investigaciones que consideran incluso a pacientes con anomalías en el electroencefalograma (EEG) sin manifestaciones clínicas de epilepsia (20). Esto explica por ejemplo, la razón por la que en Inglaterra se reportan tasas de 4.8 a 7.9 epilépticos por 1000 habitantes solamente para el año de 1960 (9). En el presente trabajo, se considera epiléptico a

aquel paciente con más de dos ataques no provocados dentro de un corto período de tiempo, con lo que un tratamiento antiepiléptico se hace necesario.

TASAS PREVALECIENTES DE EPILEPSIA (HAUSER 1978 (9))

P A I S	TASA POR 1000	SEXO	COMENTARIO
Australia	2.8		Incluye "observación de Epilepsia"
Dinamarca	6.9	F M	
Etiopía	5.0		Todos los casos antes de los 18.
Etiopía	8.0		Epilepsia no definida - todos los casos abajo de 18.
Estados Unidos	5		Solamente males.
de Norteamérica	5.5	M F	Ataques recurrentes.
(E.E.U.U.)	5.4	M F	medicamentos.
	6.5	M F	

Aunque existe mucha variación entre las incidencias de las diferentes regiones, en términos generales la presistencia epiléptica tiende a estar entre 3 6 6 por 1000 de población.

INCIDENCIA DE LOS DISTINTOS TIPOS DE
EPILEPSIA (JUUL-JENSEN 1983 (20))

TIPO DE EPILEPSIA	INCIDENCIA
Todos los tipos de ataques se incluye convulsiones febriles.	2 441/100 000
Todos los tipos de ataques, no incluye convulsiones febriles.	2 033/100 000
Pacientes con epilepsia.	1 274/100 000
<u>Epilepsias Generalizadas.</u>	
Gran mal.	350/100 000
Pequeño mal.	49/100 000
Epilepsia Mioclónica Juvenil.	32/100 000
<u>Epilepsias Parciales.</u>	
con sintomatología elemental	88/100 000
Con sintomatología compleja.	239/100 000
Con generalización secundaria.	457/100 000
Convulsiones Febriles.	408/100 000
Ataques provocados por alcohol.	208/100 000
Ataques provocados por stress.	217/100 000

ACUMULACION EPILEPTICA

Las investigaciones coinciden en que la frecuencia de ataques es mayor durante los primeros cinco años de vida y que es la mínima durante la segunda década, sin embargo, se sabe que la frecuencia presenta un aumento conforme la edad avanza. Si a esto se asocia un bajo índice de mortalidad relativo a la epilepsia, una acumulación de casos con edad avanzada no sería sorprendente.

Por otra parte, un factor importante capaz de producir un aumento en el número de casos de epilepsia, es la cuestión hereditaria; Hauser 1978 (9) reporta que son frecuentes las historias de ataques entre los familiares (1o. y 2o. grados) de pacientes con convulsiones febriles, y que una alta incidencia de este tipo de convulsiones se correlaciona con un alto riesgo de ataques febriles subsecuentes. Además en el caso de gemelos monocigóticos, la coincidencia en ya sea epilepsia idiopática o convulsiones febriles es entre 80 y 85%, mientras que en el caso de gemelos dicigóticos es del orden de 15%.

Juul-Jensen y Foldspang 1983 (20), encuentran que dentro de una bien definida población danesa, el número de pacientes con ataques epilépticos que incluyen convulsiones febriles es de - - - 2441/100 000. No es descabellado el esperar que por lo menos cinco familiares de cada paciente experimenten una situación similar alguna vez; esto significa que algo así como el 15% de la población enfrentará algún día en su vida la posibilidad de diagnóstico de epilepsia o ataques aislados. La presencia real de la epilepsia - así como el riesgo potencial de que son más comunes de lo que puede estimarse a simple vista, por ésta razón, el control de los ataques epilépticos posee una importancia medico-social que no debe ser ignorada.

1.5 ASPECTOS SOCIALES DE LA EPILEPSIA.

En los países en vías de desarrollo y aún en los países - desarrollados, la ignorancia, superstición y creencias culturales, fomentan la morbilidad social del epiléptico. Los prejuicios que se tienen hacia las personas que sufren de epilepsia, desencadenan una serie de consecuencias, producto de inadecuada información con respecto a su condición.

A un pequeño número de personas se atribuye sus dificultades sociales, al tipo de frecuencia de sus ataques, ahora bien, si tuviesen una mejor comprensión de su situación, podrían llevar -- una vida casi normal.

En la mayoría de los casos, los padres consideran la epilepsia como una forma de incapacidad mental, por esta razón, sobre protegen al niño que padece de este mal, al grado de no permitirle convivir con niños de la misma edad. El niño epiléptico puede sentir, aún a edad joven, que es diferente a causa de sus ataques, es to les crea disturbios psicológicos y psicosociales; el sentimiento de separación e inferioridad puede continuar en la adolescencia e incluso en la edad adulta (3).

Se sabe que los niños epilépticos poseen un nivel de inteligencia promedio, pero son lentos en el aprendizaje. Por ejemplo los niños a la edad en que empiezan a aprender a leer, se tardan - un año con respecto a sus compañeros de la misma edad. Según esta dísticas, los niños muestran retraso en la lectura más que las niñas, y existe evidencia de sugerir que los niños con descargas tem porales focales izquierdas, son comunes más que otras para mostrar extremo grado de retraso al leer (13).

Se han presentado casos en que las personas que sufren -- ataques tienen dificultad para cohabitar en este círculo social. -

Por ejemplo, en el matrimonio (relaciones sexuales), el empleo, - (trabajo) y en otras actividades (diversiones, viajes, etc.)

En el matrimonio se presentan constantemente problemas por - la falta de conocimiento con respecto a la epilepsia, las perso-- nas epilépticas son víctimas de injusticias legitimizadas. Por - ejemplo, según informes de 1965 en Suiza y en varios estados de - Estados Unidos de Norteamérica (E.U.A.), las leyes requerían este - rilización de personas epilépticas, con el objeto de proporci-- narles licencia para el matrimonio. En los países desarrollados - existen tabús relacionados con la actividad sexual para los lisia dos físicamente, con estos tabús, parece como si esta actividad - se reservara solamente para las personas "normales" (3).

Por otra parte, si la educación es negligente, es de esperar - se que la persona epiléptica será menos eficiente en su empleo, - tendrá dificultades en su trabajo y de esta manera se crea un cír culo vicioso al engendrar nuevos problemas psicológicos que se ve rán incrementados con los que probablemente ya tenía desde niño. Se llevó a cabo un estudio en el que se clasificó a los pacientes de acuerdo a que si ellos presentaban simultáneamente problemas - neuropsicológicos y psicosociales. Se consideró los tres niveles de empleo, estadísticamente hubo una diferencia significativa en los datos presentados en la tabla 1.

TABLA 1

FRECUENCIAS DE LOS DIFERENTES NIVELES DE EMPLEO AL
RELACIONARLOS CON PROBLEMAS DE NEURO-PSICOLOGI--
CO Y PSICOSOCIALES

Problemas neuropsicológicos y psicosociales.	TASAS DE OCURRENCIA EN EMPLEO DE :		
	Tiempo completo.	Medio tiempo	Desempleo
No presentó ninguno.	12 (80 %)	1 (7 %)	2 (13 %)
Solamente presentó uno.	6 (26 %)	5 (7 %)	12 (52 %)
Presentó ambos.	2 (10 %)	2 (10 %)	16 (80 %)

Con esto se demostró que las variables neuropsicológicas y psicosociales se relacionan de manera importante en el empleo de personas adultas, con status epiléptico. Probablemente, al menos en este grupo de pacientes, son más resistentes que cualquier otra variable relacionada con el ataque; pero puede ser que tengan gran significado en otro grupo de pacientes donde los ataques se presentan con menor frecuencia que en este grupo. Sin embargo, esto no ha sido comprobado y es difícil de creer que los problemas psicosociales sean de poca importancia, aún cuando los ataques sean menos frecuentes. Se considera que la mayoría de la atención la necesitan las variables neuropsicológicas y psicosociales, puesto que -- pueden emerger deterioros secundarios seguidos de ataques múltiples, es por eso, que se fomenta fuertemente el control del ataque (12).

Otra área, donde existe opinión variada y confusa es en la cuestión de actividades, ya sea en diversiones o viajes. Con respecto a la inmigración, algunos países han impuesto severas - restricciones sobre la admisión de personas epilépticas. Estas - prohibiciones se hicieron, aparentemente en la legislación con - la idea de negar la entrada a cualquier persona con historia clí - nica de epilepsia. Tal idea prevalece todavía en algunas partes del mundo, y de vez en cuando, tenemos noticias relacionadas con la negativa de inmigración a familias, por el hecho de que un -- miembro de ella, tuvo ataques epilépticos en su infancia. (3).

En los últimos años, los países en vías de desarrollo, con el propósito de mejorar las actitudes hacia personas epilép - ticas, han formado asociaciones voluntarias que ayudan a la pre - vención, tratamientos y cuidado de la epilepsia. Otros proble - mas especiales, son particularmente la falta de personal capaci - tado y de fármacos, ambos son necesarios para el manejo efectivo de la epilepsia.

C A P I T U L O

I I

CAPITULO II.- ANTICONVULSIVANTES.

Los anticonvulsivantes son fármacos depresores del Sistema Nervioso Central cuya selectividad es tal, que son capaces de prevenir los ataques epilépticos sin producir somnolencia --- excesiva (4).

El primer fármaco efectivamente anticonvulsivante, bromuro de sodio, fue introducido por Charles Locock en 1857. A -- falta de otro anticonvulsivante, el bromuro tuvo una buena aceptación, sin embargo, el uso prolongado de este fármaco produce - efectos colaterales y tóxicos.

El fenobarbital fue el segundo en la historia de los anticonvulsivantes, introducido por Alfred Hauptman en 1912, es -- aún hoy en día uno de los más importantes y se usa principalmente para el control de ataques tónico-clónicos y de niños epilépticos. Veinte años después en 1932, Blum y Wesse separadamente introdujeron otro barbitúrico, el mefobarbital, usado para el -- tratamiento del gran mal. La principal desventaja de los barbitúricos, es su carácter hipnótico; muy a menudo se requiere de - dosis hipnóticas para un efectivo control de los ataques.

El descubrimiento hecho por Merritt y Putnam en 1938 sobre las propiedades anticonvulsivantes de la difenilhidantofna es quizá el más importante en el desarrollo de fármacos antiepilépticos, desde su descubrimiento, la difenilhidantofna (Fenitofna) ha sido ampliamente usada para el tratamiento del gran mal, no obstante que presenta un número de efectos colaterales. Tras el descubrimiento de la difenilhidantofna se dió inicio a una intensa búsqueda de sustancias con alto poder anticonvulsivante pero a la vez desprovistas de propiedades tóxicas y sedativas. -- Las sustancias se han estudiado por miles, sin embargo, en comparación resultan muy pocas aquellas que han cubierto los requerimientos necesarios para su comercialización (10).

2.1 CLASIFICACION DE LOS ANTICONVULSIVANTES.

- Barbitúratos y compuestos relativos.
 - Fenobarbital (Luminal)
 - Mefobarbital (Mebaral)
 - Metarbital (Gemonil)
 - Primidona (Mysoline)
- Hidantoinas.
 - Feniletilhidantoina (Nirvanol)
 - Mefentoina (Mesantion)
 - Fenitoina (Dilantin)
- Oxazolidonas.
 - Trimetadiona (Tridiona)
 - Parametadiona (Paradione)
- Succinimidas.
 - Fensuximida (Milontin)
 - Metosuximida (Celontin)
 - Etosuximida (Zarontin)
- Benzodiazepinas.
 - Diazepam (Valium)
 - Clonazepam (Clonopin)
 - Nitrazepam (Mogadon)
- Otros anticonvulsivantes.
 - Fenacemida (Phenurone)
 - Bromuros
 - Acetazolamida (Diamox)
 - Aminoglutetimida (Elipten)
 - Carbamazepina (Tegretol)

2.2 PRINCIPALES PARMACOS ANTIEPILEPTICOS DISPONIBLES EN EL MERCADO.
 (Vida 1977 (7); Guelen y Van Der Kleijn 1978 (8); Cereghino 1982 (18))

AÑO DE INTRODUCCION	NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE GENERICO	COMPANIA
1912 *	Luminal	Fenobarbital	Winthrop
1935	Mebaral	Mefobarbital	Winthrop
1938 *	Dilantin	Difenilhidantoina	Parke-Davis
1946	Tridione	Trimetadiona	Abbott
1947	Mesantoin	Mefetoina	Sandoz
1949	Piradione	Parametadiona	Abbott
1950	Thiantoin	Fentenilato	Lilly
1951	Phenurone	Fenacemida	Abbott
1952	Gemonil	Metarbital	Abbott
1952	Hibicon	Benzocloropropamida	Lederle
1953	Milontin	Fensuximida	Parke-Davis.
1954	Mysoline	Primidona	Ayerst.
1957	Celontin	Metosuximida	Parke-Davis.
1957	Peganone	Etotoina	Abbott
1960	Elipten	Aminoglutatimida	Ciba
1960 *	Zarontin	Etosuximida	Parke-Davis
1965	Mogadon	Nitrazepam	
1968 *	Valium	Diazepam	Roche.
1973	Depakine	Dipropilacetato	
1974 *	Tegretol	Carbamazepina	Geigy
1975 *	Clonopin Rivotril	Clonazepam	Roche
1978 *		Valproato.	

* LOS DE MAS AMPLIO USO.

Desarrollo cronológico para los antiepilépticos más recientemente comercializados en los Estados Unidos (18).

Síntesis	Carbamazepina inicios 1950's	Clonazepam 1961	Valproato 1881
Identificación actividad antiepi- iléptica.	inicios 1950's	1961	1963
Primeros reportes clínicos	1962	1969	1964
Lanzamiento al Mercado.	1969	1973	1967
Indicado para tra- tamiento antiepi- iléptico FDA.	1969	1973	1974
Aprobación para uso Antiepiléptico FDA.	1974	1975	1978

La aprobación para la comercialización de un fármaco depende de los resultados de pruebas y estudios de carácter clínico, toxicológico, farmacológico, etc., que toman años para su desarrollo. No obstante, los esfuerzos que se hagan en un estudio de este tipo, resulta imposible cubrir todo el conocimiento deseado antes de lanzar el producto al mercado. Los estudios "pre-lanzamiento" se llevan a cabo principalmente en animales, y aunque se sabe que la elección de un buen modelo animal nos provee de información de gran valor, se sabe también que a causa de las diferencias fisiológicas, la información obtenida con el uso de animales no es del todo aplicable a humanos (27, 58, 139, 182). Aquellos estu---

dios hechos en humanos, tratan la mayoría de las veces con voluntarios sanos, no obstante que particularmente en el caso de fármacos antiepilépticos, los voluntarios sanos pueden diferir de los pacientes en su disposición para tolerar los efectos colaterales o las altas dosis del fármaco (18, 24).

Si consideramos que la incidencia epiléptica media es de 40 por 100,000 al año y que la tasa de prevalencia para pacientes bajo tratamiento es de 5 por 1000, asociado a la relativamente baja mortalidad atribuible a la epilepsia, se pueden predecir 12 --- años para la duración media de los síntomas (9).

En consecuencia, otro punto que no puede ser cubierto -- por los estudios pre-lanzamiento son los posibles efectos de largos períodos de tratamiento anticonvulsivante.

En el caso de que algún fármaco produzca un efecto indeseable de poca incidencia, por ejemplo, 1 caso en 200 o menor, es muy difícil que dicho efecto sea detectado en los estudios pre-lanzamiento, y si así fuera, más difícil sería aún establecer con claridad si el efecto es a causa del fármaco en sí o si se trata de una reacción individual propia del paciente. La aclaración de esta duda solo puede darse tras un gran número de casos observados, y esto solo es posible años después de la comercialización del producto.

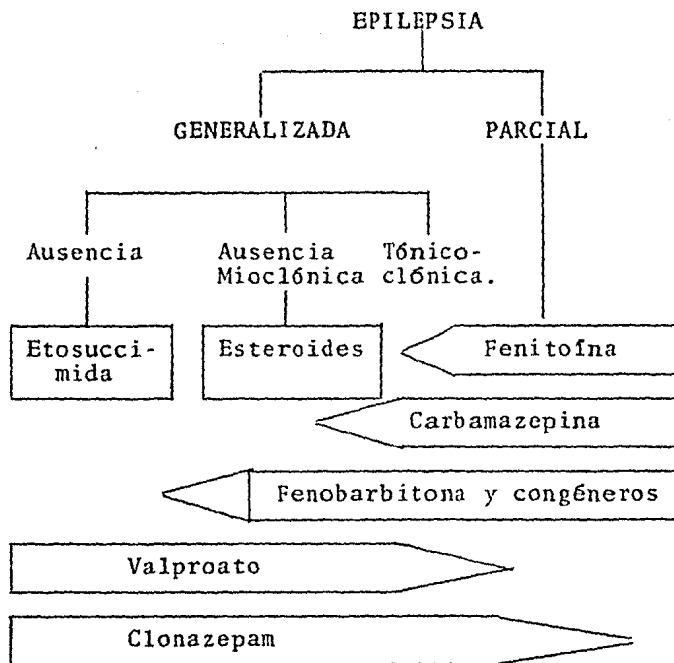
Inmediatamente después de la introducción de un medicamento se da inicio a los estudios "post-lanzamiento" y son solo éstos los que pueden cubrir los aspectos mencionados en los últimos párrafos. Del mismo modo, es en esta etapa que se logran los avances más importantes en lo que se refiere a aspectos Biofarmacéuticos y Farmacéuticos. Sin embargo, conviene recordar que las aportaciones científicas no se dan de un día para otro, sino que toman tiempo. Por lo tanto, si se desea compilar información amplia y confiable sobre un anticonvulsivante, resulta conveniente esperar a los reportes hechos tras algunos años de distribución masiva y -

uso a gran escala para el tratamiento de la población epiléptica. - La Carbamazepina y el Clonazepam, dos de los anticonvulsivantes de mayor uso, fueron introducidos al mercado hace 9 y 8 años respectivamente, y después del valproato son los agentes antiepilépticos de introducción más reciente (16). Consideramos que un período de entre 8 y 9 años es suficiente para el buen desarrollo de las investigaciones post-lanzamiento, por lo que es ahora el tiempo adecuado para hacer una revisión de la literatura disponible, y presentar, - en lo posible, la más reciente información sobre los aspectos Bio--farmacéuticos y aquellos temas de interés Farmacéutico relativos a los fármacos en cuestión.

Por otra parte, el Nitrazepam es otro de los anticonvulsivantes tratados en el presente trabajo. Dicho fármaco fue introducido al mercado en 1965, no obstante, a pesar de ser el más antiguo de los aquí tratados, es poca la información que sobre él se tiene.

2.3 TERAPIA.

Todas las personas con manifestaciones epilépticas recurrentes, necesitan una terapia anticonvulsivante. Cada tratamiento requiere de varios años y a la vez es prolongado. La Terapia de la epilepsia puede ser segura y efectiva, además, ofrece una posibilidad teórica de prevención del desorden, el cual, puede llegar a repararse. Un buen uso de los fármacos anticonvulsivantes, es cuando actúan en un tipo específico de epilepsia (16).



Correlación entre el tipo de epilepsia y la acción anticonvulsivante.

La correlación mencionada en la figura no es absoluta. Se necesita un diagnóstico detallado para reconocer la especificidad de un tratamiento con anticonvulsivantes para el tipo de epilepsia presente en cada individuo. Una evidencia clínica puede ser, el EGG de los pacientes (16).

Fármacos recomendados para diferentes tipos de ataques, según Porter 1982 (19), en orden decreciente de efectividad.

O R D E N	CRISIS PARCIALES	
	SIMPLES	COMPLEJAS
1	Fenitoina	Carbamazepina
2	Carbamazepina	Fenitoina.
3	Primidona	Primidona
4	Fenobarbital	Fenobarbital

ORDEN	CRISIS GENERALIZADAS			
	TONICO CLONICAS	AUSENCIAS	MIOCLONICOS	ESPASMOS INFANTILES
1	Fenitoina	Etosuximida	Valproato	ACTH
2	Carbamazepina	Valproato	Etosuximida	Esteroides
3	Fenobarbital	Clonazepam	Clonazepam	Nitrazepam
4	Valproato	Metosuximida		Clonazepam

2.4 CONSIDERACIONES SOBRE EL USO DE LOS ANTICONVULSIVANTES.

El uso de los fármacos anticonvulsivantes para el tratamiento de la epilepsia es por lo general bien aceptado en todo el mundo. Sin embargo, uno de los mayores problemas asociados a la quimioterapia de este mal lo constituyen los efectos adversos producidos por la práctica de la polifarmacia (14). Guelen y Van der Kleijn 1978 (8), reportan que un paciente epiléptico recibe en promedio 3.2 diferentes fármacos, de los cuáles, el 84.7 % son antiépilépticos y el 15.3% restante consiste de otros fármacos, tales como vitaminas, estimulantes del Sistema Nervioso Central (anfetaminas)

y otros fármacos (principalmente neurolépticos). La siguiente revelación resulta sorprendente: solo el 4.2% de los pacientes en tratamiento reciben monoterapia, 29.4% reciben dos fármacos y el resto, o sea la mayoría, reciben tratamientos de tres o más fármacos administrados simultáneamente. La práctica de la polifarmacia ha llegado al absurdo, pues se reportan tratamientos hasta de 12 fármacos distintos administrados a la vez.

La práctica de la polifarmacia para el tratamiento de la epilepsia goza de especial difusión en la práctica médica, sin embargo, dicha práctica es más un hábito que el resultado de una buena evaluación de la eficacia de los fármacos antiepilepticos (8).

Una de las principales causas de la práctica de la polifarmacia es la persistencia de los ataques, a pesar del tratamiento, en alrededor del 60 - 70% de los casos. Cuando un paciente bajo tratamiento presenta crisis, lo más común, no por ello acertado, es administrar otro medicamento adicional y un tercero si pareciera necesario, sin importar los problemas que esta acción pueda acarrear (14).

Conviene destacar que en el caso del tratamiento anti epiléptico, la politerapia no puede ser eliminada del todo, puesto que en algunos casos, un mismo paciente presenta diferentes tipos de ataques que requieren de más de un fármaco para un control efectivo. Sin embargo, esta situación se presenta en 10 a 15% de los casos y no en 60 - 70% (15). La comedición debe evitarse en lo posible (58).

La monoterapia puede ser exitosa en el 85% de los casos, siempre y cuando se practique desde el inicio del tratamiento. Conviene destacar que el buen resultado de esta práctica requiere de un régimen terapéutico bien diseñado, en el que se consideren todos aquellos factores que afectan la bio-

disponibilidad del medicamento, este hecho posibilita la consi-
ción indispensable para el éxito de la monoterapia: el control
constante de los niveles plasmáticos del fármaco dentro del ran-
go terapéutico óptimo (8, 14, 15).

La biodisponibilidad de un fármaco depende por una par-
te del manejo que el organismo haga sobre el compuesto; es de-
cir, de las propiedades farmacocinéticas de éste. Por otra par-
te, la biodisponibilidad depende de las características propias
de la forma de dosificación, es decir, del medicamento como un
sistema de liberación del fármaco. La concentración plasmática
y tisular del fármaco, tanto como la velocidad con la que éstas
se alcanzan y el tiempo que permanecen, dependen de factores --
farmacéuticos, tales como la vía de administración y caracterís-
ticas de la preparación, por ejemplo, componentes, proceso de -
fabricación, etc. Como lo podemos apreciar en las figuras 1,2,3.

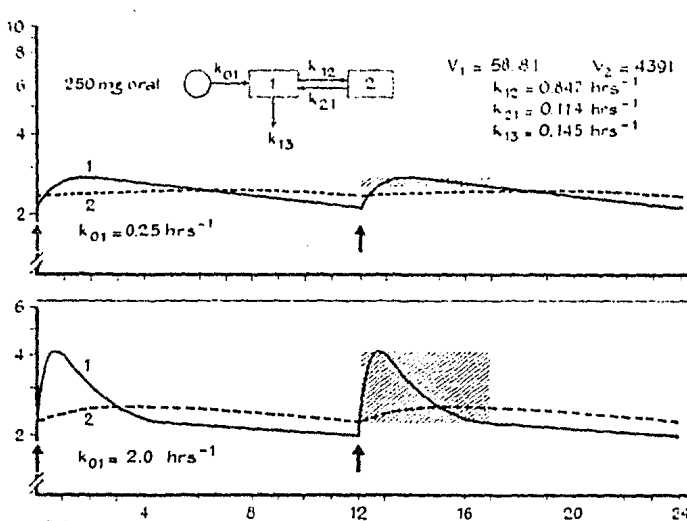


FIGURA 1. CURVAS tiempo-concentración simuladas por un fármaco hipotético en el compartimento 1, que representa la concentra-
ción plasmática y el compartimento 2, que representa los teji-
dos. Las velocidades de absorción (k_{01}) han sido variadas para
simular dos diferentes formas de administración, una de rápida
y otra de lenta absorción. Las oscilaciones de concentración -
son menores en los tejidos (2), aún cuando la absorción produce
grandes variaciones en la fase inicial. Shorvon y col. 1980 (14).

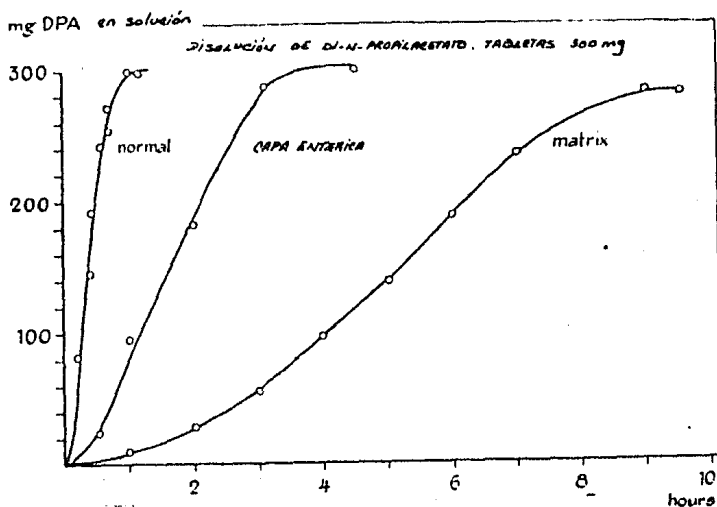


FIGURA 2. Pruebas de disolución en vitro de tres diferentes tipos de tabletas de 2-propilpentanoato (di-N-propilacetato). La tableta con capa entérica y la de matriz se disuelven significativamente más lento que la tableta tradicional, esto afecta la velocidad de absorción del fármaco. Guelen y van der Kleijn 1978 (8).

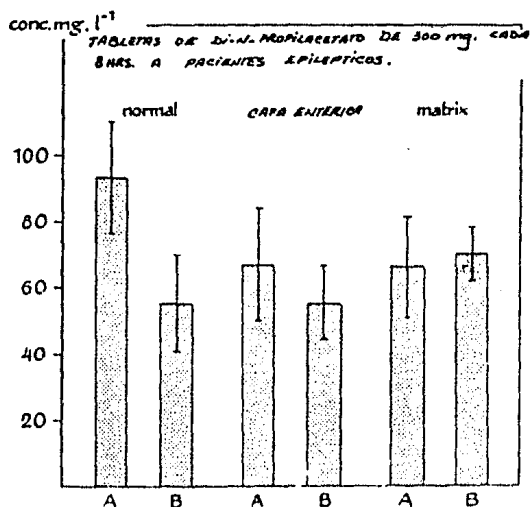


FIGURA 3. Concentraciones plasmáticas promedio de 2-propilpentanoato (di-N-propilacetato) en pacientes epilépticos después de la administración de tres diferentes tipos de tabletas. Guelen y Van der Kleijn 1978 (8).

C A P I T U L O

I I I

3.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

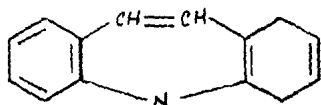
Carbamazepina (CBZ)

- i) 5H-dibenz (b,f) azepina-5-carboxamida.
- ii) 5-carbamoil-5H-dibenzo (b,f) azepina.
- iii) 2,3:6,7-dibenzazepina-1-ácido carboxílico, amida.

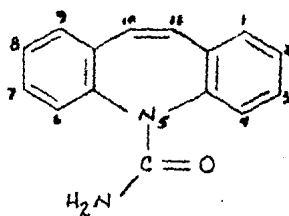
Sinónimo de carbamazepina: Amizepin.

La carbamazepina es un derivado del iminostilbeno con fórmula empírica: $C_{15}H_{12}N_2O$ y un peso molecular de 236.26. Composición elemental: C 76.25%, H 5.12%, N 11.86%, O 6.77%.

FORMULA ESTRUCTURAL:



Iminostilbeno



Carbamazepina.

La CBZ se encuentra en el mercado bajo los siguientes - nombre comerciales (marcas registradas): Tegretol, Tegretal, Finlepsin, Neurotol, Timonil.

A diferencia de otros anticonvulsivantes, la CBZ no posee átomos de carbono saturados, posee una amida que no forma -- parte de un heterociclo y tiene una estructura tricíclica. Estructuralmente no se asemeja a ningún otro fármaco anticonvulsivante disponible en el mercado.

La CBZ se presenta en forma de cristales blancos, cuyo punto de fusión varía un poco de acuerdo al autor: 190-193°C. -- (78) y 187-197°C (79). Los cristales se presentan en forma anhidra o dihidrato (56). Himes y col.1981 (81), han publicado un excelente análisis cristalográfico en el que reportan detalladamen

te, las medidas de las distancias y ángulos interatómicos en la molécula. Como dato complementario, la distancia entre los centros de los anillos bencénicos es de 4.85 Å (78).

Solubilidad.

La CBZ se comporta como una sustancia lipofílica neutra, es prácticamente insoluble en agua, 170 ug. ml⁻¹ a 25°C (30), soluble en etanol, acetona, propilenglicol, cloroformo, diclorometano y otros solventes. Estereoscópicamente, las moléculas en solución forman dímeros centrosimétricos mediante puentes de hidrógeno entre los grupos carboxamida, dichos puentes tienen una medida de 0.89 Å (81). En solución acuosa y temperatura ambiente, la CBZ precipita a concentraciones entre 0.9 y 1.0 mM (61). La solubilidad de CBZ en buffer de fosfatos a pH= 7.4, o sea pH corporal es de 72 mg. l⁻¹ (79).

Coefficiente de partición promedio de CBZ entre agua y distintos solventes a diferentes valores de pH. Goedhart y col. - 1978 (82).

Solvente	pH=3.4	pH=7.4	pH=12.2
Cloroformo	97	91	91
Dicloroacetato	89.7	79.2	70.0
Dietileter	3.38	2.37	2.46
Etilacetato	28	21.0	-
Acetona (#)	-	746	-
Tolueno	7.61	5.18	4.6
Hexano	0.103	0.056	0.050

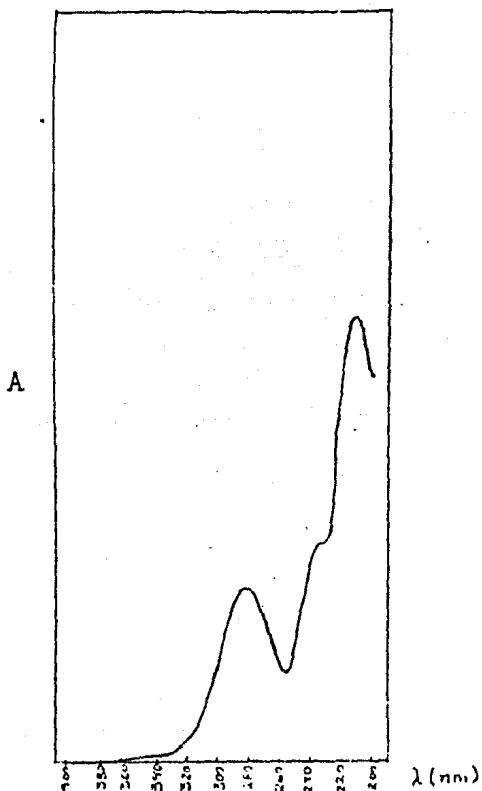
(#) En este caso, la fase acuosa es solución saturada de sulfato de amonio en vez de agua.

Jones y col. 1980 (83) reportan que el coeficiente de partición, P , entre tejidos y fluidos biológicos para efectos prácticos puede considerarse como:

$$P = 10^{2.18} = 151$$

Espectro ultravioleta.

- El espectro ultravioleta de la CBZ muestra un pico máximo alrededor de los 220 nm. y uno más pequeño entre los 280 y 290 nm.
- Las soluciones metanólicas muestran un máximo a los 212 nm. inflexión a 236 nm. y 283 nm, y un mínimo de 256 nm.

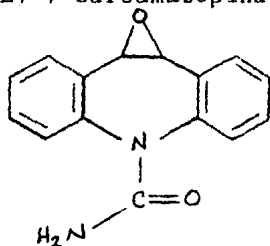


Espectro ultravioleta de --
CBZ en metanol. Aboul-Einen
y Badr 1980 (79).

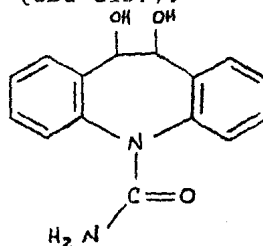
- Las soluciones etanólicas presentan máximos a 215 nm y 285 nm, el mínimo de absorbancia se presenta a los 257 nm.
- El ácido sulfúrico 0.1 N el fármaco presenta un pico a 283 nm.
- La CBZ presenta también intensa fluorescencia azul a 366 nm.

Estabilidad y productos de descomposición.

Tanto en química como bioquímicamente, el sitio más reactivo de la molécula de CBZ es la insaturación localizada entre las posiciones C-10 y C-11 (84); este es por lo tanto el principal sitio de acción de las enzimas metabólicas. Los productos principales de este tipo de reacciones son carbamazepina 10,11-epóxido --- (CBZ-E) y Carbamazepina 10,11-dihidróxido (CBZ-diol).

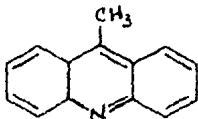


Carbamazepina 10,11-epóxido



Carbamazepina 10,11-dihidróxido

La pirólisis de CBZ produce 9-Metilacridina, esta reacción es importante, porque como se verá más adelante, puede aprovecharse para un método rutinario de cuantificación del fármaco en sangre.



9-Metilacridina

La CBZ es un compuesto relativamente estable a temperatura ambiente. Sin embargo, se recomienda almacenarla en recipientes bien cerrados, protegida de la luz y en lugar seco.

3.2 METODOS DE ANALISIS.

Identificación cualitativa.

La Farmacopea Británica 1973 (80) describe una prueba de color en la cual 0.1 g. del fármaco se tratan con 2 ml. de ácido nítrico en baño de agua durante 3 minutos; se produce una coloración naranja.

La cromatografía en papel es también útil para la identificación de CBZ:

Sistema de Solventes	Revelador	R _f
Acido nítrico: H ₂ O: n-butanol (4.8 g: 130 ml: 870 ml)	Luz U.V.	0.34
Buffer de acetatos (pH 4.58)	Luz U.V.	0.29
Buffer de fosfatos (pH 7.4)	Luz U.V.	0.30

Aboul-Einen y Al-Badr 1980 (79).

Análisis Cuantitativo:

El desarrollo de ensayos rápidos y precisos para la cuantificación de fármacos anticonvulsivantes en sangre ha revolucionado el tratamiento anticonvulsivo (86). La importancia de contar con la capacidad técnica suficiente para hacer un buen "monitoreo" (seguimiento y control de los niveles sanguíneos) de los fármacos antiepilépticos es bien reconocida, puesto que de ello depende un tratamiento seguro y efectivo (87). La CBZ posee un rango terapéutico estrecho, en consecuencia su buen monitoreo se ha-

ce indispensable para lograr una terapia sin riesgo de toxicidad (88).

A la fecha son varias las técnicas desarrolladas para la cuantificación de CBZ en fluidos biológicos y tejidos: (a) Espectrofotometría ultravioleta, (b) Espectrofotometría visible, (c) Fluorometría, (d) Cromatografía gas-líquido (CGL), (e) cromatografía de líquidos a alta presión (CLAP), (f) Técnica de inmunoensayo enzimático (EMIT), y quizá la técnica más recientemente desarrollada es (g) Inmunoensayo fluorescente (FIA)(86, 88, 89).

La espectrofotometría ultravioleta fué el primer método utilizado para la cuantificación de CBZ. Se ha reportado un método en el que el fármaco se extrae con dicloroetano y se lee a 288 nm (78). Otro método que gozó de buena aceptación para uso de rutina en el laboratorio clínico se basa en el rearrreglo catalítico de la CBZ para dar 9-Metilacridina, la cual se lee a 258 nm (79).

La fluorescencia se usó en combinación con la cromatografía en capa fina para la determinación de CBZ. En este método (Scheiffarth 1966, citado en 78), se separa el fármaco en una placa de sílica con tetracloruro de carbono: metanol (7:1) como eluyente, se detecta la mancha con luz ultravioleta, se desprende la placa y se vierte en ácido perclórico al 70% y 120%, la fluorescencia resultante se determina a 358 nm.

CROMATOGRAFIA GAS-LIQUIDO.

La CGL, junto con la CLAP constituyen las dos técnicas de mayor uso para la cuantificación de CBZ. Existen reportes -- (90, 91) de técnicas para la determinación simultánea de CBZ y otros anticonvulsivantes con este tipo de métodos.

La CGL se basa fundamentalmente en la detección de un derivado metilado de la CBZ contenido en un extracto. El solvente de extracción y el agente metilador empleados varían según el

autor: diisopropil eter para la extracción e hidróxido de trimetilaminio como metilador (92), eter tolueno para la extracción y -- trimetilamonio (al 24% en metanol) como metilador (93), en este caso los autores sugieren que los resultados obtenidos con muestras que no han sido almacenadas son mejores. Otros investigadores (94) han encontrado que los lípidos plasmáticos pueden interferir en la extracción, recomiendan incluir hexano en el sistema para eliminar dicha interferencia, el sistema de extracción reportado en este trabajo es metanol-HCl 0.1 N (2:1)/eter-hexano en diferentes proporciones.

La CGL no está libre de problemas, la principal dificultad consistente en que a las temperaturas requeridas, que son del orden de 150 a 290°C (22), la CBZ se descompone en proporción variable. Esto hace necesario el uso de un standard interno a concentración conocida. Los estándares internos son varios: 2-metil-carbamazepina (94), ciheptamida (95), imipramina (87), 2-metoxicarbamazepina (33).

El recobro de la CGL es del orden de 95%-105%, por lo -- que algunos autores (95, 96) la recomiendan como adecuada para el laboratorio clínico, sin embargo, otros autores (87) sugieren que el uso de la CLAP es más adecuado puesto que no existe el problema de la inestabilidad térmica.

CROMATOGRAFIA DE LIQUIDOS A ALTA PRESION.

La técnica de CLAP ha cobrado gran popularidad para la -- determinación de CBZ y CBZ-E. Como ya se mencionó, este método -- no presenta los problemas de inestabilidad térmica inherentes a -- la CGL, además que la preparación de la muestra es más sencilla -- (78).

Szabo y Browne 1982 (91) reportan un método de CLAP para la cuantificación simultánea de CBZ y otros cinco anticonvulsivantes: fenitoína, fenobarbital, primidona, etosuximida, y N-desmetilsumixida, utilizan un derivado del ácido barbitúrico como interno y extracción de un solo paso a base de acetonitrilo-metanol-buffer

fosfatos (17:28:55 v/v), estos autores reportan un recobro de 95-105% y un coeficiente de variación menor al 5%.

No obstante que Chambers 1978 (99) reporta un método para cuantificar CBZ y CBZ-E simultáneamente por CGL, en este aspecto la CGL resulta limitada en comparación con la CLAP. La CLAP es muy útil para trabajar con metabolitos de CBZ puesto que son estables a las condiciones que la técnica requiere (62). Por lo anterior, la aplicación de CLAP para CBZ se considera ventajosa sobre la CGL (97). La CLAP es un método más sensible, confiable y sencillo, por esta razón, a pesar de ser de 10 a 20% más caro que la CGL, puede recomendarse para CBZ (87).

INMUNOENSAYOS.

Las técnicas de inmunoensayo, constituyen lo más novedoso en lo que a cuantificación de CBZ se refiere. Las dos inmunotécnicas más importantes son EMIT (Enzyme-Mediated Immunoassay Technique) y FIA (Fluorescent Immunoassay), ambas son marcas registradas; la primera es producto de Syva Co. y la segunda fue desarrollada por la División Ames de Laboratorios Miles.

La base del EMIT es la competencia por el enlace a un anticuerpo anti-CBZ específico desarrollado en borregos. Competen para unirse a una cantidad limitada de anticuerpo, por una parte, CBZ unida covalentemente a glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD) y por la otra, la CBZ contenida en la muestra. Cuando la G-6-PD está unida al anticuerpo es inactiva, por lo tanto, la actividad de la enzima refleja la cantidad de CBZ libre unida al anticuerpo. La actividad de la enzima se determina por la producción de niacín-adenín denucleótido en su forma reducida ($\text{NADH} + \text{H}^+$), el cual se cuantifica espectrofotométricamente a 340 nm. EL EMIT es adecuado para tres anticonvulsivantes importantes: CBZ, fenobarbital y difenilhidantofina en tejido cerebral, líquido cefalorraquídeo (LCR), saliva y sangre (52).

El caso del FIA, es algo similar al anterior. El anticuerpo anti-CBZ da reacción cruzada para un derivado del anti-convulsivante: el derivado "Galactosil-Umbelliferone" (GUD) que es fluorogénico. Este derivado no es fluorescente, pero la hidrólisis de este por la enzima-galactosidasa da un producto fluorescente. Cuando el anticuerpo está unido al GUD, este queda -- protegido de la hidrólisis enzimática. La adición de CBZ libre (contenida en la muestra) desplaza al GUD y en consecuencia este se hidroliza. La fluorescencia producida se mide a 405 nm. (86. 88).

Los métodos EMIT y FIA, son comparables entre sí. El FIA, es aproximadamente 5 veces más sensible que el EMIT, pero -- también es bastante más tardado; mientras que el EMIT toma de 5 a 7 minutos por prueba, el FIA requiere aproximadamente 30 (86). El EMIT es un método bastante caro, sin embargo, Paxton y Donald 1980 (98) han publicado una manera de economizar en la práctica de esta prueba.

Los inmunoensayos son métodos adecuados tanto para -- uso en laboratorio clínico como para estudios farmacocinéticos a parte de que para muestra solo se requiere de la cantidad de san gre obtenida por una punción del dedo o del lóbulo de la oreja, son muy sencillos y sus resultados se correlacionan con los obte nidos por CGL y CLAP (52, 88, 98). No obstante, una limitante -- de estos métodos es que en el caso de muestras sanguíneas hemoli zadas, ictéricas o lipémicas, tienden a dar resultados erróneos, por lo que en estos casos debe recurrirse a otras técnicas (78).

3.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

3.4 APLICACIONES TERAPEUTICAS.

La CBZ es un fármaco que ha mostrado propiedades anticonvulsivantes en humanos y animales comparables a las de difenilhidantoína. Además, la CBZ presenta la ventaja de producir menores alteraciones en la capacidad de concentración del paciente que -- las producidas por difenilhidantoína. Así mismo, a pesar de que la somnolencia es a menudo un efecto colateral de la CBZ la intensidad de este efecto es menor a la del producido por otros antiepilépticos como fenobarbital.

La CBZ es efectiva en el tratamiento del gran mal, así mismo, es el fármaco de elección en el tratamiento de la epilepsia psicomotora. La potencia anticonvulsivante es menor pero comparable a la de la difenilhidantoína (83). En este aspecto, se ha enfatizado en que el efecto farmacológico depende de la fracción no unida a proteínas plasmáticas, además, existe la posibilidad de que el principal metabolito de la CBZ, carbamazepina-epóxido, contribuya parcialmente al efecto farmacológico total puesto que al menos en animales, se ha demostrado que el epóxido posee carácter anticonvulsivante (27). La efectividad terapéutica del fármaco es comparable en niños y adultos; el uso de la CBZ se indica como adecuado en pacientes de edad de 6 años en adelante (22, 23, 29, 42).

En adición a sus propiedades anticonvulsivantes, la CBZ ha mostrado gran efectividad en el tratamiento de la neuralgia -- del trigémino, al grado de que se le ha llegado a considerar como el fármaco de elección para estos casos. Algunos autores (41) -- han propuesto además propiedades antiarrítmicas para este fármaco sin embargo, la información disponible hasta el momento es insuficiente para concluir sobre este aspecto.

La CBZ es efectiva contra convulsiones inducidas tanto eléctrica como químicamente (100). Los estudios experimentales con animales utilizan por lo general ratas, ratones, monos y ocasionalmente perros, por desgracia, no se ha encontrado un modelo animal del todo adecuado; la eliminación en monos y perros es 10 a 25 veces más rápida que en humanos. En consecuencia, la información farmacocinética obtenida de animales es de utilidad para --- efectos cualitativos más que cuantitativos (27). Por esta razón, se han desarrollado un gran número de estudios farmacocinéticos - en humanos, principalmente voluntarios sanos (32, 35, 36, 37, 38) aunque en realidad es considerable también el número de estudios desarrollados en pacientes (42, 44, 45). Afortunadamente, la información farmacocinética obtenida tanto de estudios en animales como en humanos durante los últimos años es adecuada para mejorar en mucho la efectividad clínica de la carbamazepina (21).

3.5 MECANISMO DE ACCION Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

El mecanismo molecular anticonvulsivante de la CBZ es -- quizá el punto menos claro en lo que al estudio de este fármaco - se refiere. Hasta el momento, son varias las teorías que tratan de explicar dicho mecanismo, sin embargo, no se ha hecho un ha--- llazgo capaz de concentrar la atención de los investigadores hacia una teoría en particular (84).

Ferendelli y McQueen 1982 (106) atribuyen el efecto anti convulsivante de la CBZ a una inhibición de la recaptación de sodio y/o calcio en los sinaptosomas. Esta observación se hizo "in vitro" a concentraciones dentro del rango terapéutico. Se propone que el efecto inhibitor sobre dicha recaptación trae consigo - una inhibición sobre la despolarización de la membrana celular.

El adenosín monofosfato cíclico (AMPC) se ha asociado a la epileptogénesis; se reporta que un aumento en los niveles cerebrales de AMPC acompaña a las convulsiones provocadas ya sea química o eléctricamente. En apariencia, la epileptogénesis puede -

también asociarse a otro nucleótido, el guanidin monofosfato cíclico (GMPc). Los estudios enfocados al efecto de la CBZ sobre los niveles cerebrales de AMPc sugieren que el fármaco actúa mediante la inhibición de la acumulación más que de la formación del nucleótido (101, 102, 105).

Otros investigadores han tratado de explicar la acción anticonvulsivante de la CBZ en términos de su efecto sobre la captación cerebral de adrenalina y noradrenalina (101), sin embargo, los hallazgos reportados sobre este punto, en su mayoría sugieren que la CBZ, al menos "in vitro", no afecta al mecanismo de captación cerebral de catecolaminas (100, 104).

Alderdice y Trommer 1980 (103) han estudiado el efecto de la CBZ sobre los neurotransmisores en las uniones neuromusculares. Los resultados de sus estudios "in vitro" sugieren que la CBZ posee actividad inhibitoria de la acetilcolina pre y post unión neuromuscular. No obstante, los estudios sobre este aspecto no han sido muy fructíferos y aparentemente el efecto de la CBZ sobre los neurotransmisores no es muy adecuado para explicar su acción anticonvulsivante (85). Asimismo, la CBZ parece no afectar las vías metabólicas asociadas al ácido gamma-amino butírico (GABA)(84).

En concreto, a pesar de que varias teorías tratan de explicar la actividad de la CBZ en términos de varios mecanismos ninguna de ellas es capaz de explicar en forma satisfactoria el mecanismo molecular de acción y la eficacia clínica de este fármaco (84).

Puede considerarse que el iminodilbenzil es el precursor de la CBZ. Los derivados de dicho compuesto mostraron tener modestas propiedades antiepilépticas. La adición de un grupo carbamil (carboxamida) en la posición 5 dió lugar a un compuesto de considerable capacidad anticonvulsiva (78). Una es--

estructura similar con una insaturación entre las posiciones 10 y 11 mostró las propiedades anticonvulsivantes más fuertes (cuatro veces más potente), este último compuesto es la carbamazepina (105).

La CBZ posee una estructura tricíclica que se asemeja a la de los antidepresivos que inhiben la formación de AMPc, esta relación estructura actividad es un punto destacado por los investigadores que tratan de explicar el mecanismo de acción de la CBZ en términos de su efecto sobre el AMPc (101, 102).

Estudios estereoquímicos realizados por Jones y col. 1981 (83), muestran similitudes estructurales entre las moléculas de CBZ y de difenilhidantoína. La superposición de los anillos bencénicos muestra similitud en las disposiciones espaciales del nitrógeno y el oxígeno carbonílico (de la amida e imida para CBZ y fenitoína respectivamente) como donadores de electrones. Otros autores (105) han propuesto también que la presencia de un nitrógeno heterocíclico es uno más de los factores determinantes de la actividad anticonvulsivante.

3.6 CARACTERISTICAS FARMACOCINETICAS

3.6.1. ABSORCION

La carbamazepina existe en el mercado en solo dos formas comerciales, ambas de administración oral; tabletas y suspensión al 2%. Por esta razón la vía oral es la única que se ha estudiado extensivamente (22,27).

La absorción gastrointestinal de la carbamazepina es "lenta, errática e impredecible" (21). Morselli y col. 1975 (24) han reportado que asemeja a una liberación sostenida cuyos valores máximos de concentración sanguínea aparecen entre 6 y 18 hr después de la administración, aunque algunos autores reportan máximos tardíos de 23 a 24 hr. (38) que pueden llegar a ser incluso de 32 hrs. (21).

Se ha visto que la formulación del producto administrado influye en la absorción, tanto en humanos como en animales experimentales. La cantidad absorbida así como la velocidad de absorción, son mayores tras la administración de la suspensión de la tableta, esto se traduce en valores máximos (C_{max}) de concentración sanguínea más altos que el tiempo necesario (t_{max}) para alcanzarlos sea más corto (34, 36, 37).

El uso de propilenglicol y polisorbato, así como las soluciones etanólicas mejoran considerablemente la absorción del fármaco; el área bajo la curva (ABC) de concentración plasmática contra tiempo, puede llegar a ser de 1.5 a 2 veces la correspondiente a una tableta, además los t_{max} para una suspensión y una tableta caen dentro de los rangos de 1-7 y 6-24 hr. respectivamente (21, 22, 36, 37). La suspensión comercial que se vende en Europa tiene excelente biodisponibilidad comparada con la tableta, el problema es que las suspensiones de CBZ en general presentan variaciones mayores en las concentraciones sanguíneas que producen (54, 57).

La velocidad de disolución de la carbamazepina constituye el paso limitante para su absorción; en consecuencia, la lenta absorción se debe a una lenta disolución más que a una lenta desintegración (36). La carbamazepina es un compuesto de poca solubilidad, por tanto, su absorción se ve afectada por factores farmacéuticos, tales como tamaño de partícula empleado en la manufactura de la tableta. Dam y col. 1981 (32) encontraron que el perfil sanguíneo temporal de la carbamazepina (CBZ) tras la administración de una sola dosis en voluntarios varía según el tamaño de partícula (Fig. I).

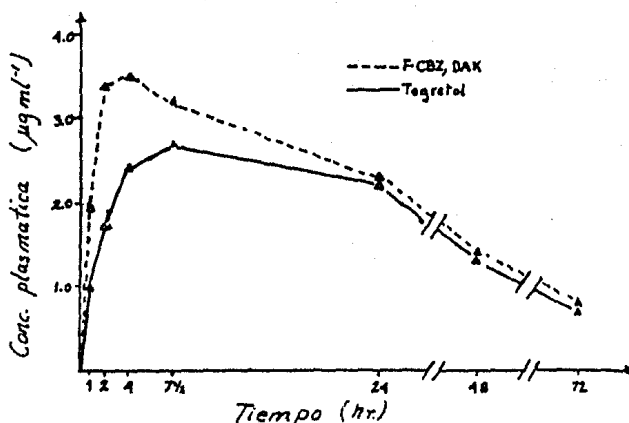


FIG. I.- Concentraciones plasmáticas, promedio de la CBZ a diferentes tiempos después de la administración oral de dos preparaciones: Tegretol tabletas, con tamaño de partícula de 100 x 150 u, F-CBZ, DAK tabletas de preparación experimental con tamaño de partícula de 60 x 80 u. Dam y col. 1981 (32).

La CBZ existe en dos formas cristalinas; como anhidro y como dihidrato, el efecto que tiene el tipo de cristal sobre la velocidad de disolución de un compuesto está fuera de toda discusión; en consecuencia el tipo de cristal empleado en la manufactura del producto es uno más de los factores determinantes de la

velocidad de absorción de la CBZ. Esto se apoya en el hecho de que Kahela y col. (1983)(56) reportan diferentes velocidades de disolución para los dos tipos de cristal, además un hecho interesante resulta que la adición de un humectante al medio de disolución cambió los perfiles como se aprecia en las Fig. II a y b.

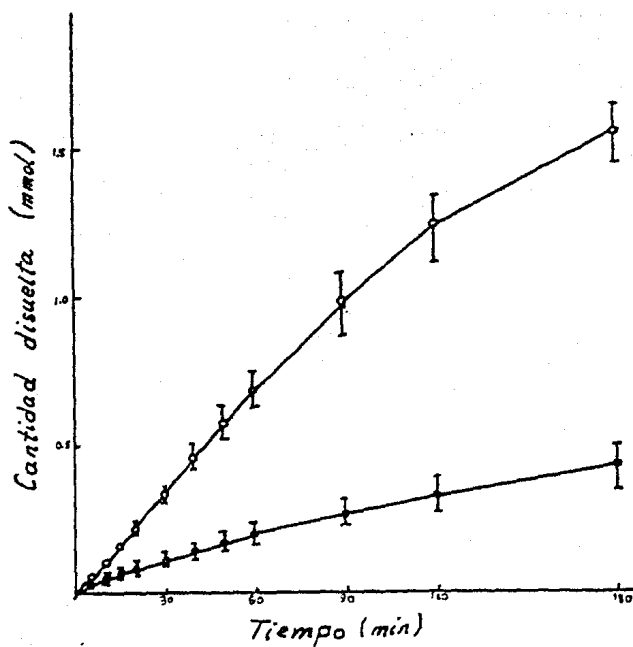


FIG. II a.- Cinética de la disolución de dos formas cristalinas de CBZ: anhidra (·) y dihidrato (°) en HCl 0.1 M. Kahela y col. 1983. (56).

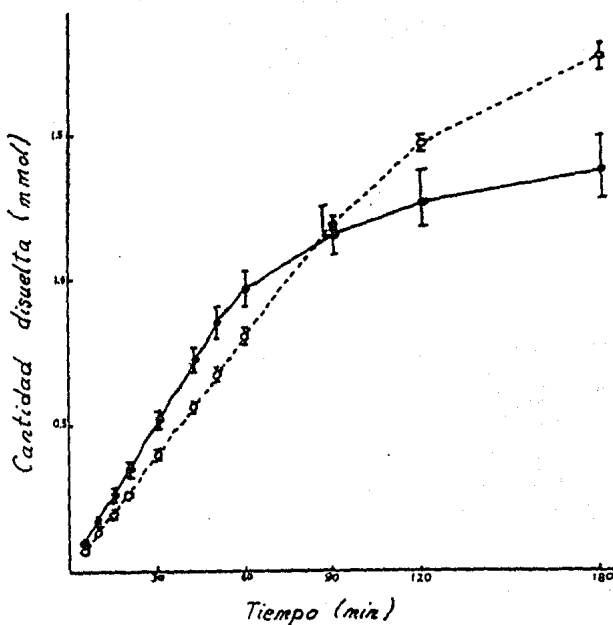


FIG. II b.- Cinética de la disolución de dos formas cristalinas de CBZ: anhidra (—) y dihidrato (- - -) en HCl 0.1 M con 0.01% de polisorbato 80. Kahela y col. 1983 (56).

En el aspecto de la bioequivalencia de los productos comerciales no existe un acuerdo, Pynnönen y col. (1978)(35) y Anttila y col.(1979)(36) compararon dos marcas comerciales de tabletas, Tegretol (Ciba) y Neurotol (Laake) en voluntarios. Ambos autores están de acuerdo en que Neurotol se absorbe más rápidamente que Tegretol, o sea que, la relación entre las constantes de absorción (k_a) para ambos productos es aproximadamente 3:1 Neurotol: Tegretol. Sin embargo, Pynnönen y col. (35) sugieren que las marcas comerciales no son bioequivalentes y que el cambio de una marca a otra se traducirá en un cambio de los perfiles sanguíneos, lo que implica un cambio en la respuesta clínica, en tanto, Anttila y col. (36) sugieren que dicha diferencia solo se da en pruebas a do

sis única y que en dosis múltiple la bioequivalencia de ambos productos es un hecho (Fig. III).

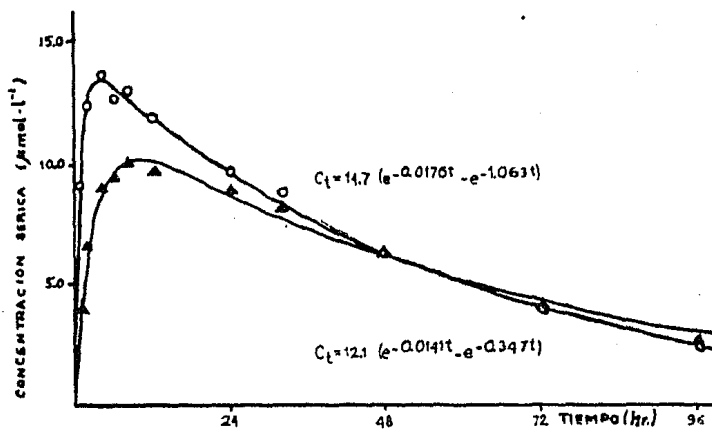


Fig. III. Concentraciones de CBZ en suero de 9 voluntarios sanos después de la administración de una tableta de 200 mg. de dos diferentes productos: Neurotol (o-o-o) y Tegretol (\blacktriangle - \blacktriangle - \blacktriangle). Las líneas representan las mejores curvas de acuerdo a un modelo abierto de un compartimento (MAUC). Anttila y col. 1979 (36).

Por otra parte, se han hecho esfuerzos por incrementar la absorción de CBZ para esto se han desarrollado compuestos pro fármaco, que son derivados N-sustituidos de CBZ 10 000 veces más solubles, sin embargo, este tipo de preparaciones no ha tenido éxito alguno (55).

Se ha reportado que el alimento mejora la absorción de CBZ en lo que toca a velocidad, pero no afecta la cantidad absorbida (21, 22, 23), este hecho, algunos autores lo atribuyen a un aumento en la solubilidad gracias a la liberación de bilis que sigue a la ingesta (23). La absorción no se afecta por el tipo de bebida que se use para tomar las tabletas, es decir, que el -

paciente tiene libertad de elegir té, leche, cola, jugo de naranja, etc. para tomar el medicamento (74).

El efecto del tamaño de la dosis sobre la absorción no está del todo claro. A pesar de que en la práctica clínica es común la determinación de los niveles sanguíneos, no se han logrado ajustes racionales en la dosificación basados en el monitoreo de los niveles sanguíneos del fármaco, puesto que hay una sustancial falta de información concluyente sobre la relación entre la concentración sanguínea en el estado estacionario (EE) y dosis (49). Los reportes existentes por lo general, establecen que no existe relación clara entre los niveles sanguíneos y la dosis. En el mejor de los casos se reporta correlación pobre (24, 33, 34, 36). Sin embargo, conviene destacar que en algunos casos, como el de Perucca y col. 1980 (49), la correlación entre los niveles séricos y la dosis en 20 pacientes es excelente ($r = 0.95$).

Por lo general se acepta que la dosis terapéutica varía entre 10 y 20 mg. Kg^{-1} al día (54) y que dosis mayores de 20 a 25 mg. Kg^{-1} por día dan lugar a una absorción pobre. Por esta razón se sugiere que la dosificación diaria se divida en 3 o 4 administraciones (31).

La absorción parece ser un poco más rápida en pacientes que en voluntarios sanos, aunque no se ha reportado que esta diferencia sea de gran importancia (21). Así mismo, la edad parece no tener gran influencia sobre la absorción (33), aunque algunos reportes sugieren que en niños recién nacidos y hasta aproximadamente los diez años de edad la absorción es ligeramente más rápida (29, 31, 34, 51).

El sexo no afecta la absorción de CBZ y no existen reportes que contradigan este hecho reportado por McKauge y col. 1981 (33).

La falta de una preparación parenteral de CBZ ha traído como consecuencia que no existan datos precisos sobre su biodisponibilidad absoluta, y por lo tanto, que los valores reportados --

sean hasta cierto punto especulativos. Por esta razón, los valores reportados para los parámetros farmacocinéticos en general son frecuentemente materia de discusión, puesto que en el cálculo se considera biodisponibilidad al 100%. Los trabajos a la fecha publicados para vías parenterales como intramuscular (im)(30), intraperitoneal (ip) (43, 52), intrevenosa (iv)(30, 46) y administración constante (40), todos ellos realizados en animales con el objeto de establecer con certeza la biodisponibilidad absoluta de la CBZ, así como otros parámetros farmacocinéticos no han sido muy fructíferos.

La biodisponibilidad de la CBZ se sabe es incompleta y este hecho contribuye a que sea variable (33, 38). El porcentaje de la dosis que alcanza la circulación general tras la administración permanece incierto, pero parece haber acuerdo en que es mayor al 70% y por lo general se habla entre 75-85% para animales y 70-90% para humanos (21, 22, 25, 26, 30).

La relación nivel sanguíneo/dosis (n/d) es un índice de la disposición del fármaco en el organismo y por lo tanto -- sirve como índice de biodisponibilidad. La relación n/d se afecta con la dosis, la edad y con la terapia concomitante de otros anticonvulsivantes (31). Se ha reportado que la relación n/d aumenta con la edad, principalmente después de la adolescencia (Fig. IV), lo que sugiere una disposición más rápida. Battino y col. 1980 (31) reporta también disminución de la relación n/d para CBZ después de la administración concomitante de otros anticonvulsivantes (Tabla I).

- I. 11 meses a 3 años, 11 meses.
 II. 4 años a 9 años, 11 meses.
 III. 10 años a 15 años, 11 meses.
 IV. 16 años a 18 años, 11 meses.
 y comparado para el grupo adulto:
 V. 19 años a 45 años.

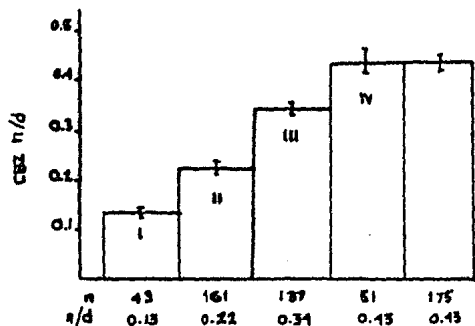


Fig. IV. Relación nivel/dosis de CBZ en varios grupos de edades. Battino y col. 1980 (31).

TABLA I. Relaciones n/d.

NINOS	ADULTOS
CBZ Sola	CBZ sola
CBZ+ Clonazepam (Clon)*	CBZ + PB
CBZ+ Fenobarbital (PB)	CBZ + Fen
CBZ+ Primidona (PRM)	CBZ+ PRM
CBZ+ Fenitofna (Fen)	CBZ+ PB + Fen
CBZ+ PB + Fen	

* Estadísticamente no significativas.

La posibilidad de una biodisponibilidad dosis-dependiente ha sido planteada por Kumps 1981 (34), aparentemente la biodisponibilidad decrece conforme la dosis se aumenta (26).

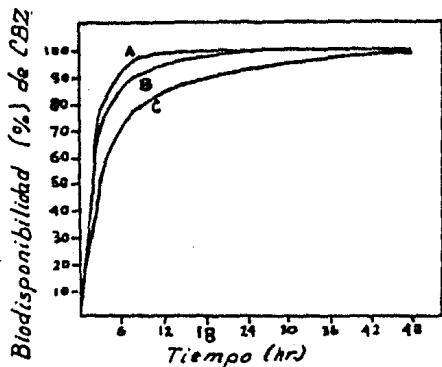


Fig. V. Porcentaje de biodisponibilidad para tres diferentes dosis de CBZ, A-100 mg., - B-200 mg., C- 600 mg. Gérardin y col. 1976 (25).

El área bajo la curva (ABC) de la gráfica de concentración plasmática (sérica o sanguínea) contra tiempo, es un indicador de la biodisponibilidad del fármaco (35, 38). Se ha propuesto que dentro del rango de dosis 50-600 mg. la relación ABC/dosis es lineal (22), pero también se ha sugerido que dicha relación es no lineal (fig. VIa)(26). Aparentemente, la correlación entre la dosis y el producto $ABC \cdot k_e$ (constante de eliminación), que es otro índice de biodisponibilidad, es lineal (Fig. VIb)(25).

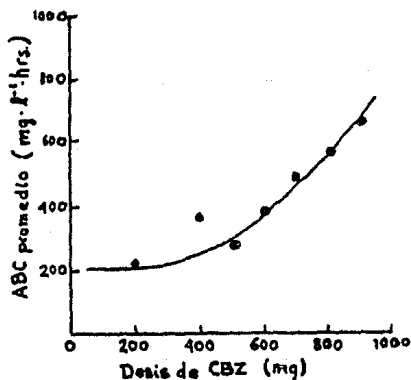


Fig. VI a. Promedio del área bajo la curva contra la dosis del fármaco, para tabletas de 400 - mg. Cotter y col. 1977 (26).

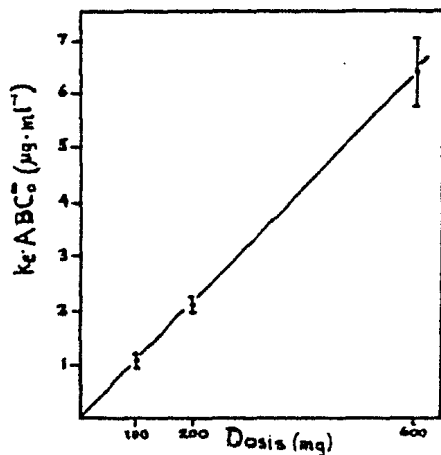


Fig. VIb. Biodisponibilidad de CBZ representada por el producto $k_e ABC_0$ contra dosis (múltiple) de los datos obtenidos de la gráfica C_D vs. t , en voluntarios. Gérañdin y col. 1976 - (25).

El curso temporal de la curva de concentración plasmática (C_p) contra tiempo (t) para CBZ se describe de acuerdo a un modelo de un compartimiento en animales y humanos. En este aspecto no hay duda de acuerdo a los diferentes autores (24, 25, 26, 28, 35, 36, 37, 38, 40, 46, 48, 75).

La curva C_p vs. t para CBZ tiene la peculiaridad de presentar dos valores máximos de concentración tanto en animales de experimentación como en humanos. Este fenómeno se presenta en pacientes bajo tratamiento crónico al igual que en voluntarios sujetos a dosis única (56), y aunque no todos los trabajos farmacocinéticos lo mencionan es más bien común (70). Esto ha dificultado la determinación de los valores de k_a y k_e (27) y en consecuencia ensombrecido de alguna manera el conocimiento de la farmacocinética de la CBZ. La Fig. VIIa muestra curvas típicas con dos picos para los dos voluntarios que presentan los valores extremos máximo y mínimo de concentración plasmática. Nótese que a pesar de administrarse dos tipos de cristales, la forma bimodal no cambia en los dos sujetos (56). Por lo tanto, la presencia de dos máximos se debe al compuesto en sí y no a factores farmacéuticos ni propios del individuo. Otros autores (35) observaron el mismo fenómeno al ensayar cuatro diferentes formulaciones de CBZ.

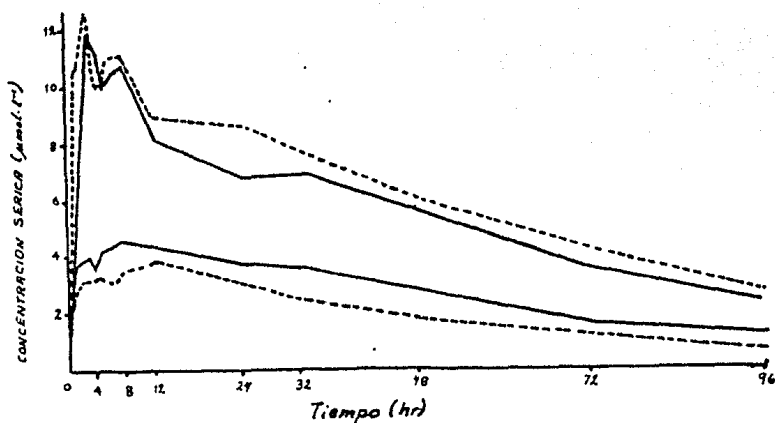


FIG. VII. Gráfica de concentración contra tiempo en dos sujetos (K.L. curvas bajas y M.J. curvas altas) después de una dosis oral única de 200 mg. de CBZ en dos diferentes formas cristalinicas: anhídrido (—) y dihidrato (----). Kahela y col. 1983 - (56).

La presencia del segundo pico se explica con la ingestión de alimento (56). Se ha propuesto que el segundo máximo de concentración se debe a la absorción incompleta de la CBZ; la bilis excretada durante la digestión solubiliza al fármaco no absorbido, hecho que propicia un aumento en los niveles sanguíneos (76). Este mismo fenómeno ha sido también explicado en términos de excreción biliar de CBZ con la consiguiente circulación enterohepática (35, 65, 70). Aunque en realidad, la distribución a bilis y la circulación enterohepática de CBZ son puntos que no han sido aclarados satisfactoriamente (22).

Cierto es que en los últimos tiempos la terapia antiépiléptica con CBZ ha mejorado gracias al monitoreo de los niveles sanguíneos en la práctica clínica (22, 23, 24). Sin embargo, durante años se han hecho intentos por establecer un rango de concentraciones sanguíneas "terapéutico" u "óptimo y desgra-

ciadamente los resultados no han sido del todo satisfactorios -- (22). La definición de rango terapéutico ha sido controversial; se ha dicho que representa un resumen estadístico de la mejor -- combinación entre efectividad y efectos colaterales en grupos de pacientes, a la vez, otros autores sugieren que el rango terapéutico no pueden determinarse a partir de los parámetros farmacocinéticos sino que debe ser derivado empíricamente de los datos obtenidos durante el curso individual del tratamiento antiepiléptico (54).

Una relación clara entre la concentración plasmática de CBZ y su eficacia anticonvulsiva no ha sido establecida claramente; las variaciones interindividuales en niños y adultos llegan a ser exageradas. Por ejemplo, Cereghino 1982 (54) reporta que la C_p puede variar de 5 a 7 veces tras la administración de la misma dosis diaria de CBZ. En términos generales, un rango de niveles plasmáticos comúnmente aceptado como terapéutico fluctúa entre 6 y 12 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (22, 23, 24, 35, 54) aunque existen reportes (66) que indican que concentraciones dentro del rango de 8.5 a 10 $\mu\text{g ml}^{-1}$ producen ya efectos colaterales en algunos pacientes. Por esta razón se sugiere que deben tomarse en consideración otros factores tales como la unión a proteínas y la presencia de CBZ 10,11-epóxido (29, 44), este compuesto que es el principal metabolito de la CBZ ha mostrado propiedades anticonvulsivantes en animales y se ha detectado en sangre en concentraciones significativas (24, 29, 33, 44, 46).

La curva de concentración plasmática contra tiempo presenta caída en forma exponencial, por lo que se ha propuesto que las constantes de absorción (k_a) y eliminación (k_e) son de primer orden (40, 46, 54). La k_a varía por la inequivalencia farmacéutica de las distintas preparaciones, de este modo se reportan valores de k_a 0.347 hr^{-1} y 1.063 hr^{-1} para Tegretol y Neurotol respectivamente, ambas tabletas (36). Los valores de k_a reportados caen dentro de un rango relativamente amplio; Smith y col. 1979 (38) -

reportan valores bajos de 0.100 a 0.116 hr⁻¹; Cotter y col. 1977 (26) reporta valores similares a los anteriores, k_a 0.176 hr⁻¹. Sin embargo, se han reportado valores hasta dentro del rango - - 0.969 a 1.738 hr⁻¹ también en humanos (35, 56).

El t_{max} , o sea, el tiempo que tardan en alcanzarse los máximos niveles sanguíneos tras la administración del fármaco es por definición el tiempo que toma en aparecer el primer pico (56) y los valores reportados fluctúan generalmente entre 4 y 8 horas después de la administración (32, 35, 36, 37, 56). Batino y col. 1980 (31) han encontrado que dosis altas (del orden de 20-25 mg x Kg⁻¹) de CBZ producen un retraso en la aparición de los niveles - máximos; en contraparte, Cotter y col. 1977 (26) aseguran que el tamaño de la dosis no tiene efecto alguno sobre el t_{max} .

Los datos obtenidos de curvas de dosis únicas no son adecuados para la predicción de niveles plasmáticos durante la administración de dosis múltiples. Se ha observado que los niveles - reales alcanzados durante un tratamiento crónico están aproximadamente 40% por debajo de lo predicho en pruebas de dosis única (68, 75). Aproximadamente al tercer día de tratamiento, los niveles - plasmáticos empiezan a decaer hasta quedar en un nuevo estado estacionario (EE), el fenómeno es completo aproximadamente a las 3 semanas, lo que significa que en adelante, el nuevo EE permanece constante, por esta razón, se dice que la dosis final se puede establecer a la tercera semana de tratamiento (29).

Pitlick y Levy 1977 (40) y Patel y col. 1978 (46) han -- confirmado este fenómeno mediante estudios de administración in--travenosa constante en monos. Dichos autores reportan que el pri--mer EE se alcanza tras 8-16 hr. y 6-12 hr. respectivamente. Am--bos coinciden en que bajo estas condiciones, el segundo EE se alcanza tras 72 hr. de administración. Durante las 12 primeras horas de administración, las concentraciones séricas estuvieron 10% dentro de lo predicho, pero finalmente cayeron hasta 42-50% del - valor del primer EE.

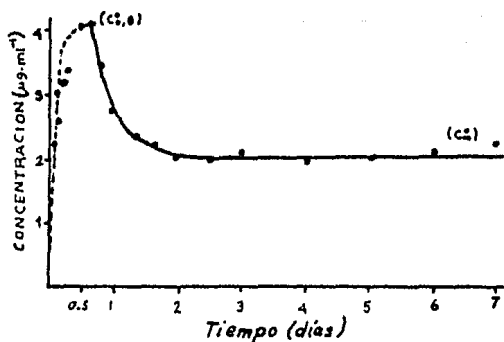


Fig. VIII. Representación gráfica de la concentración de CBZ en suero contra tiempo en un mono durante la administración intravenosa constante -- por una semana. $R_0 = 16.0 \text{ mg. hr}^{-1}$. Pitlick y Levy 1977 (40)

El fenómeno antes descrito ha sido atribuido a que la CBZ induce su propio metabolismo (31, 39). La inducción metabólica no solo se presenta cuando se administran varias dosis del fármaco, -- sino que se ha observado que otros anticonvulsivantes usados a menudo en combinación con CBZ para el tratamiento antiepiléptico, -- principalmente fenobarbital, fenitoína y primidona, producen el fenómeno antes mencionado. McKauge y col. 1981 (33) reportan que la disminución en la concentración plasmática producida por la administración concomitante de fenitoína es de 2 a 3 $\mu\text{g. ml}^{-1}$, clínicamente relevante. Además, estos mismos autores son los únicos que se han atrevido a plantear en una publicación ecuaciones matemáticas que describen el nivel plasmático de CBZ en función de la dosis Kg^{-1} , así como el efecto que otros antiepilépticos en combinación con el primero tienen sobre dicho nivel.

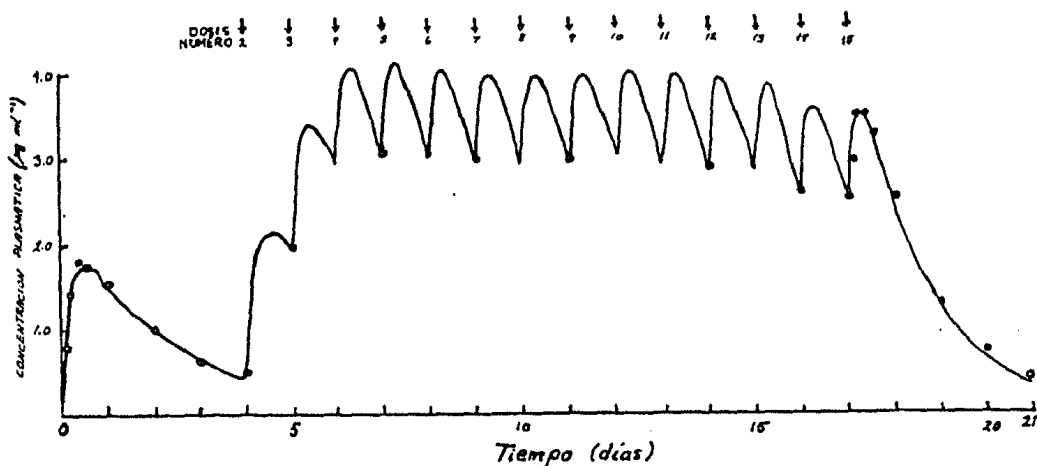


Fig. IX. Concentraciones de CBZ en plasma durante régimen de dosis múltiple Mc Namara y col. 1979 (48).

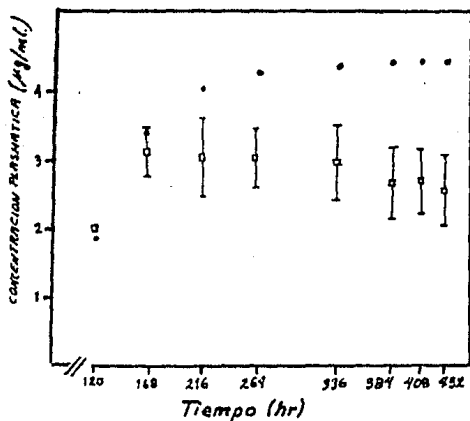


Fig. X. Diferencia entre los valores de concentración plasmática - de CBZ calculados (•) de acuerdo a datos obtenidos en estudios de dosis única y valores obtenidos experimentalmente (°) tras la administración de dosis múltiples. Gérardin y col. 1976 (25).

Fármacos Antiepilépticos	$x_1 = D/Kg$ CBZ	
	CBZ $y_1 = \text{Conc. plasmática de CBZ (mg L}^{-1}\text{)}$ $y_1 = 5.2541 + 0.1263 x_1 (*)$	CBZ-epóxido $y_2 = \text{Conc. plasmática del epóxido (mg L}^{-1}\text{)}$ $y_2 = 0.6060 + 0.0518 x_1 (*)$
Fenitofina	$(*) -0.2513 x_2$	$-0.0039 x_2$
Fenobarbitona	$-0.1999 x_3$	$-0.0209 x_3$
Primidona	$-0.1405 x_4$	$+0.0177 x_4$
Metilfenobarbitona	$-0.2240 x_5$	$-0.0088 x_5$
Etosuccimida	$+0.0334 x_6$	$+0.0069 x_6$
Valproato	$-0.222 x_7$	$+0.0167 x_7 (*)$
"Sulthiame"	$+0.005 x_8$	$+0.0056 x_8$
Clonazepam	$-0.1405 x_9$	$+0.0992 x_9$

(*) Alcanzaron significancia estadística.

El tiempo de vida media ($t_{1/2}$) de la CBZ se reporta dentro del rango de 18 a 36 hr tras la administración de una sola dosis a voluntarios sanos (24, 32, 35, 36, 37). Los valores para voluntarios sanos son iguales que para pacientes (23), mientras que los valores para animales de experimentación como ratas, monos y perros son mucho menores (1 a 2 hr)(27, 40, 46). El $t_{1/2}$ se afecta por la administración crónica, puesto que esta conlleva a la inducción metabólica; se dice que el tratamiento crónico produce una disminución del 40% en los valores del parámetro en cuestión (73). Para ejemplificar este hecho, podemos citar a Eichelbaum y col. 1975 (68) quienes reportan que el valor de $t_{1/2}$ disminuyó de 36 a 21 hrs. en los mismos individuos tras dosificación múltiple.

Los valores de $t_{1/2}$ para recién nacidos son en apariencia bajos y variables comparados a los adultos (8 a 36 hr)(51).- En la tabla III se muestran valores de $t_{1/2}$ a diferentes edades.

TABLA III

GRUPO	$t_{1/2}$ (hr)	
	Inducidos	no inducidos
Recién nacidos	8.2-28.1	
Niños 10 a 13 años	10.3-20.7	25.4-33.8
Adultos	16.4-26.6 (20.9)	18.5-54.7 (35.6)

(Rane y Bertilson 1980)(29).

El volumen de distribución (V_d) de la CBZ es proporcional al peso corporal e independiente de la dosis administrada -- (25, 26, 34). Los valores reportados para este parámetro caen dentro del rango de 0.8 a 2.0 L Kg⁻¹ (24, 26, 28, 48, 56). En apariencia, el V_d para recién nacidos es de 1.1 a 2.6 L Kg⁻¹, ligeramente mayor al de adultos (51). Se ha dicho que el V_d es -- constante (25), sin embargo, Smith y col. 1979 (38) observaron -- el V_d disminuyó de 1.360 L Kg⁻¹ a 1.050 L Kg⁻¹ en los mismos individuos tras la administración de dosis únicas de 600 mg con un año de separación entre una y otra administración.

La depuración (CL) corporal reportada para adultos varía entre 0.011 y 0.021 L hr⁻¹ Kg⁻¹ (21, 24, 26), en tanto los valores reportados para niños son algo mayores, de 0.024 a 0.031 L hr⁻¹ Kg⁻¹ (29). Durante el tratamiento crónico, la inducción metabólica produce un aumento en el CL, dicho aumento se presenta desde el segundo día de tratamiento y llega a ser un doblamiento de valor original; tras 5 meses de tratamiento el CL no sufre modificaciones (29, 40).

La constante de eliminación (K_e) describe un proceso de primer orden (35, 40, 46, 48). Los valores reportados tras la administración de una sola dosis a voluntarios son congruentes entre los diferentes autores: 0.017 h^{-1} (35), $0.014\text{-}0.017 \text{ h}^{-1}$ (36), $0.019\text{-}0.0192 \text{ h}^{-1}$, $0.01733\text{-}0.0178 \text{ h}^{-1}$ (38), 0.017 h^{-1} (56).

En términos globales, podemos decir que el valor de k_e - tras una dosis única cae dentro del rango 0.014 a 0.019 h^{-1} . Sin embargo, resulta muy importante destacar los factores que afectan dicho parámetro, puesto que sufre cambios considerables cuando se administran dosis múltiples del fármaco, es decir, que durante la inducción, el parámetro farmacocinético presumiblemente más afectado es la k_e .

El valor de la k_e aumenta tanto con la administración de dosis múltiples (25, 40, 48) como con el tamaño de la dosis empleada (22, 25, 26). La administración de 200 mg. por día a voluntarios produce incrementos en el valor de k_e de 0.0194 a 0.0258 h^{-1} y de 0.017 a 0.029 h^{-1} (25, 48 respectivamente), la constante k_e crece durante las tres primeras semanas (40). En la actualidad se ha empezado a trabajar en la elaboración de programas computacionales capaces de hacer predicciones (48). Aparentemente el valor de la k_e aumenta conforme la dosis crece (Tabla IV) (22, 25, 26).

Tabla IV. Efecto del Tamaño de la Dosis sobre el valor de la k_e .

Dosis (mg)	K_e (h^{-1})	$t_{1/2}$ (h)	Referencia
100	0.0168		25
200	0.0199		25
200	0.0141	49.3	26
400	0.0173		26
600	0.0227		25
900	0.0246	21.8	26

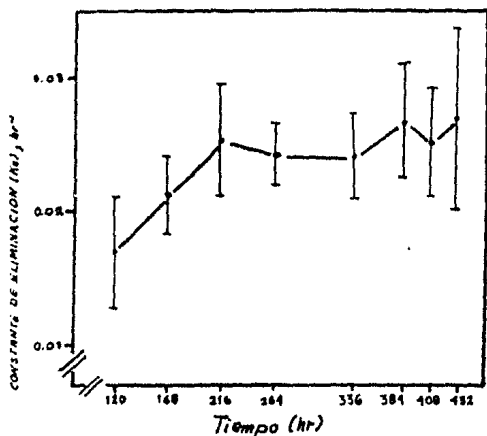


Fig. XI. Constante de eliminación (K_e) de la CBZ contra el tiempo, calculados de datos experimentales. Gérardin et al 1976 (25).

3.6.2 DISTRIBUCION.

Las propiedades fisicoquímicas de un fármaco determinan en forma parcial su distribución en el organismo. El carácter lipofílico y neutro de la CBZ le permite pasar por difusión pasiva simple, con relativa facilidad las membranas de los diferentes tejidos y distribuirse más o menos homogéneamente sin una marcada preferencia por algún o algunos órganos en particular (28, 41).

TABLA V. Concentraciones de CBZ en varios tejidos humanos. Datos obtenidos de autopsias pediátricas, Pynnonen y col, 1977 (41).

Tejido	Concentración ($\mu\text{g. g}^{-1}$)	Tejido	Concentración ($\mu\text{g. g}^{-1}$)
Hígado	14.9 ± 1.0	Cerebelo	5.6 ± 1.6
Pulmones	7.9 ± 3.6	Riñón	8.8 ± 3.1
Corteza Cerebral	9.7 ± 4.3	Corazón	13.2 ± 8.3

La CBZ se une a proteínas plasmáticas en proporción considerable; porcentajes del 70 al 75% son los valores que por lo general se encuentran en los trabajos publicados a este respecto, que compre

den concentraciones plasmáticas de 5 a 30 ug. ml⁻¹ (24, 28, 29). El grado de unión a proteínas es consistente para humanos "in vivo" e "in vitro" sean voluntarios o pacientes, además, el grado de unión en humanos es mayor que en animales, quienes presentan unión de un 70% (27).

La principal proteína de unión es la albúmina, con un solo grupo de sitios enlazantes y una constante de afinidad baja que es del orden de 1.30×10^3 a 1.35×10^3 l mol⁻¹, posiblemente otras proteínas, aparte de la albúmina estén involucradas en la unión de la CBZ, pero su contribución carece de importancia (24, 53). Schneider y Berenger 1977 (45) reportan que otros anticonvulsivantes, Fenitoína, Fenobarbital y Primidona, administrados concomitantemente a un grupo de pacientes no tuvieron efecto desplazante alguno sobre la CBZ, cuya fracción libre fue del 25-27%, resultados acordes con las de otros autores (44).

Sin embargo, reportan que dosis altas de los mismos antiepilépticos produjeron una fracción libre de 34.5% para CBZ. Otro reporte (53) muestra que conforme aumenta la concentración in vitro de ácido valproico, la fracción libre de CBZ aumenta, lo que sugiere un efecto desplazante; en cambio la CBZ no desplaza al ácido valproico unido, este hecho, explican los autores, se debe a que el ácido valproico tiene una constante de afinidad 20 veces mayor a la de la CBZ.

La determinación de la fracción libre es muy importante puesto que ésta es la que se equilibra con la barrera hematoencefálica y en consecuencia la fracción farmacológicamente activa (45). Las determinaciones de la fracción libre se hacen mediante la cuantificación de CBZ en un suero dializado o ultrafiltrado, pero por desgracia estos métodos resultan ser demasiado sofisticados para usarse como rutina. Afortunadamente, se ha visto que las concentraciones de CBZ en saliva y líquido cefalorraquídeo (LCR) corresponden muy de cerca a las del fármaco libre en sangre (24, 28, 37, 42, 45). La saliva y el LCR son fluidos prácticamen

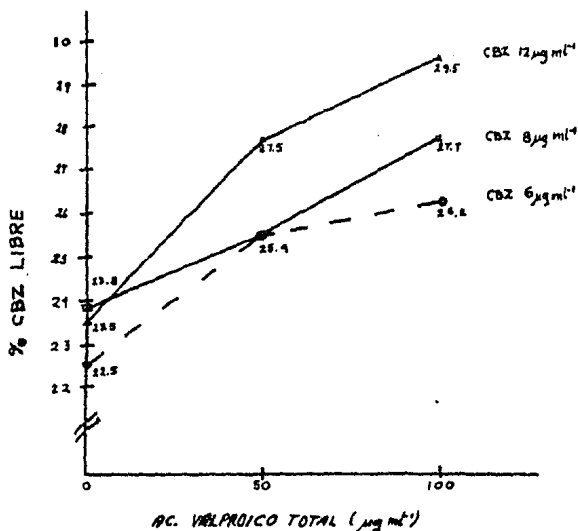


FIG. XII. Efecto de diferentes concentraciones de AV sobre la concentración de CBZ libre in vitro. Mattson y col.1982 (53).

T A B L A VI. CBZ LIBRE

AV. total mcg.ml ⁻¹	CBZ total					
	6 ug.ml. ⁻¹		8 ug.ml ⁻¹		12 ug ml ⁻¹	
0	1.32	0.06	1.98	0.01	2.85	0.12
50	1.61	0.08	2.10	0.00	3.23	0.10
100	1.71	0.01	2.17	0.01	3.56	0.14

te libres de proteínas (10-500 mg por 100 ml.) cuyos niveles man tienen un equilibrio pasivo con los sanguíneos, por esta razón - se les considera ultrafiltrados prácticos (28, 45, 52). La concentración de CBZ en LCR es de 23 al 31% del valor en suero con un promedio aproximado del 26% (37, 42, 47). La relación de concentración salival es de 20 al 33% del valor en plasma (29, 45, 46), como se mencionó se ha reportado que siguen muy bien las -- concentraciones de CBZ libre en sangre. (Fig. XIIIa y XIIIb).

El volumen, pH o estimulación salivales no afectan la concentración de CBZ en dicho fluido, por esta razón se ha propuesto que el seguimiento de las concentraciones salivales es un método no invasivo e indoloro que refleja las concentraciones farmacológicamente activas en el organismo, muy adecuado para pacientes pediátricos, geriátricos o cuando un gran número de muestras es necesario (28, 42).

La CBZ penetra en los eritrocitos en proporción limitada, la relación de concentraciones eritrocito/plasma es de 0.15 a 0.38. La relación lágrimas/plasma es algo mayor a las de saliva y LCR sin razones evidentes para ello. Las relaciones biliar/plasma son más bien variables, de 0.23 a 0.84, y en apariencia son relativos al contenido biliar de colesterol (21).

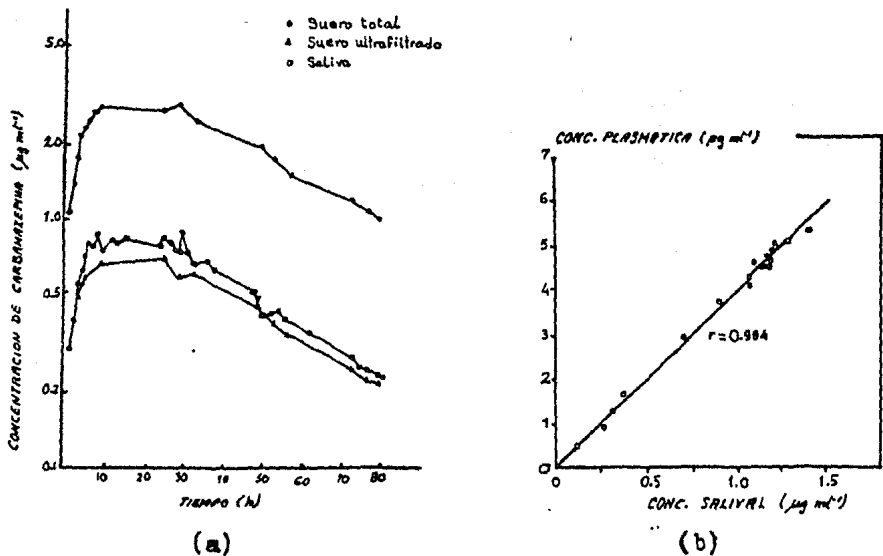


Fig. XIII. (a) Concentraciones de CBZ en suero, saliva y suero ultrafiltrado después de una dosis oral de 400 mg. en voluntarios sanos. Paxton y Donald 1980 (28). (b) Correlación entre las concentraciones de CBZ en saliva y plasma ($r=0.991$, $n=7$). Westenberg y col. 1977 (42).

La CBZ atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica, con pico a los 30 min. En animales existe paralelismo entre la concentración en cerebro y protección contra convulsiones producidas por electroshock; el nivel umbral de protección cerebral es de 3.5 a 4.5 ug. g⁻¹ (45, 52). La concentración en cerebro es mayor a la plasmática (44). Las relaciones de concentración cerebro/plasma reportadas son de 1.1 a 2.3 (41); 1.4 a 1.6, $\bar{x} = 1.5$ (44); y de 0.8 a 1.4 y 1.6 (67 y 54 respectivamente).

La distribución cerebral de CBZ no está del todo clara; algunos autores establecen que el fármaco se distribuye por igual en materia blanca y gris, mientras que otros (77) opinan que las concentraciones son mayores en la materia blanca. Morselli y col 1977 (67) reportan que la relación cerebro/plasma en humanos es mayor en la zona parietoccipital (relación 1.5) que en el área temporal (relación 0.75).

Los hallazgos de Monaco y col. 1982 (52) resultan muy interesantes; tras la administración intraperitoneal de 40 mg Kg⁻¹ a gatos con cerebro expuesto, encontraron que los niveles plasmáticos y en LCR del fármaco aumentan según un patrón paralelo entre 0 y 90 min. después de la administración, en cambio, los niveles cerebrales alcanzaron el EE desde los 15 min. La relación cerebro/plasma disminuyó de 2.44 a los 15 min. hasta 0.84 conforme el nivel plasmático aumentó. Los autores sugieren que la CBZ pasa de sangre a LCR por transporte pasivo, pero en cambio, que el acceso del fármaco a LCR y cerebro se da por mecanismos independientes.

La CBZ al igual que la CBZ 10, 11-epóxido atraviesan la barrera placentaria en forma rápida desde los primeros estadios del embarazo, fetos abortados de 14 semanas presentan cantidades detectables de CBZ administrada de 30-60 min. antes de la absorción, el plasma fetal alcanza niveles del 50 al 80% de los presentes en plasma materno. Las concentraciones en el líquido amniótico son aproximadamente 38% de las presentes en plasma (41).

TABLA VII. Distribución de CBZ en tejidos de fetos humanos abortados a las 14 semanas. Las madres recibieron una dosis única de -- CBZ de acuerdo a la siguiente distribución: Grupo I: 2 x 200 mg de 0.5 a 4.5 hr. antes del aborto; Grupo II: 2 x 200 mg. con 11 a 14 hr. de anticipación; Grupo III: 2 x 400 mg. un día antes del aborto. Pynnonen y col. 1977 (41).

Grupo No.		I	II	III
Dosis (mg Kg ⁻¹)		6.5	7.2	12.2
Tiempo desde la última administración. (h)		2.8	12.5	24
Concentración en ug ml ⁻¹ o ug g ⁻¹	Plasma Materno	1.5	3.9	6.7 0.9 *
	Cord plasma	0.9	3.0	3.1 0.6 *
	Placenta	3.0	4.6	5.8
	Hígado fetal	4.0	6.5	8.7
	Pulmones fetales	1.9	2.5	3.7
	Cerebro fetal	2.0	2.8	3.4
	Riñón fetal	4.2	6.6	10.0
	Fluido amniótico	0.6	1.6	2.3 0.4 *

* Concentración de CBZ 10, 11-epóxido.

Los recién nacidos de madres tratadas con CBZ ingieren el fármaco durante la lactación, puesto que éste se encuentra en la leche materna en concentraciones del 40 al 60% de las presentes en plasma (41, 47, 51). La dosis que recibe el bebé por este medio es del orden de 0.7 mg Kg⁻¹, por lo que pueden esperarse concentraciones --- plasmáticas de 0.4 ug. ml⁻¹ durante la lactación, este nivel es posiblemente insignificante desde el punto de vista farmacológico (51)

Sin embargo, Westenberg y col. 1977 (42) encontraron concentraciones plasmáticas elevadas de 0.5 a 1.8 $\mu\text{g. ml}^{-1}$.

El hígado humano es capaz de metabolizar a la CBZ desde que se encuentra en el vientre materno, en consecuencia no resulta sorprendente detectar CBZ-epóxido en la circulación fetal, --- puesto que, desde el tercer mes de gestación la placenta y el hígado fetal contienen citocromo P-450. Afortunadamente, la presencia del epóxido en el feto parece no ser dañina ni mutagénica.(41)

3.6.3 METABOLISMO Y ELIMINACION.

La principal vía de eliminación de la CBZ es el metabolismo hepático (72). En su forma inalterada aparecen en orina -- cantidades despreciables que van de 0.65 a 1.12% de la dosis administrada, de la cual entre 55 y 65% aparecen en forma conjugada con ácido glucurónico (24).

Tras la administración a voluntarios de una dosis de 400 mg. de CBZ marcada, el 72% de la radioactividad se recupera en -- orina y el resto en heces. Aproximadamente la mitad de la frac-- ción excretada en heces son metabolitos aún no identificados y el resto aparece como fármaco inalterado, esto último es presumiblemente material no absorbido, puesto que se ha demostrado que la - excreción de CBZ en bilis humana es insignificante (58),

El metabolismo hepático de CBZ se da en cuatro rutas metabólicas principales. La primera ruta la constituye la reacción que produce CBZ 10, 11-epóxido (CBZ-E o simplemente epóxido,i). - Esta reacción ocurre en aproximadamente 40% de la CBZ administrada, el producto se da enzimáticamente por acción de las mono-oxigenasas hepáticas y constituye el intermediario de la ruta metabólica en cuestión. El epóxido se elimina como tal en proporciones muy bajas, aproximadamente 1-2% (26), la mayoría, 35%, es convertido a 10,11-dihidro,-10,11-dihidroxi-carbamazepina (CBZ-Diol.ii) (60) por acción de la enzima epóxido hidrasa. Antiguamente se --

pensaba que la producción metabólica de CBZ-Diol solo daba origen a la forma trans, pero hoy se sabe que también se produce la forma cis (62). El 5% restante, mediante un mecanismo desconocido, sufre una contracción en el anillo azepina y forma 9-hidroxi-10-carbamoil acridina (iii), este metabolito carece de importancia en animales, pero es importante en humanos (62).

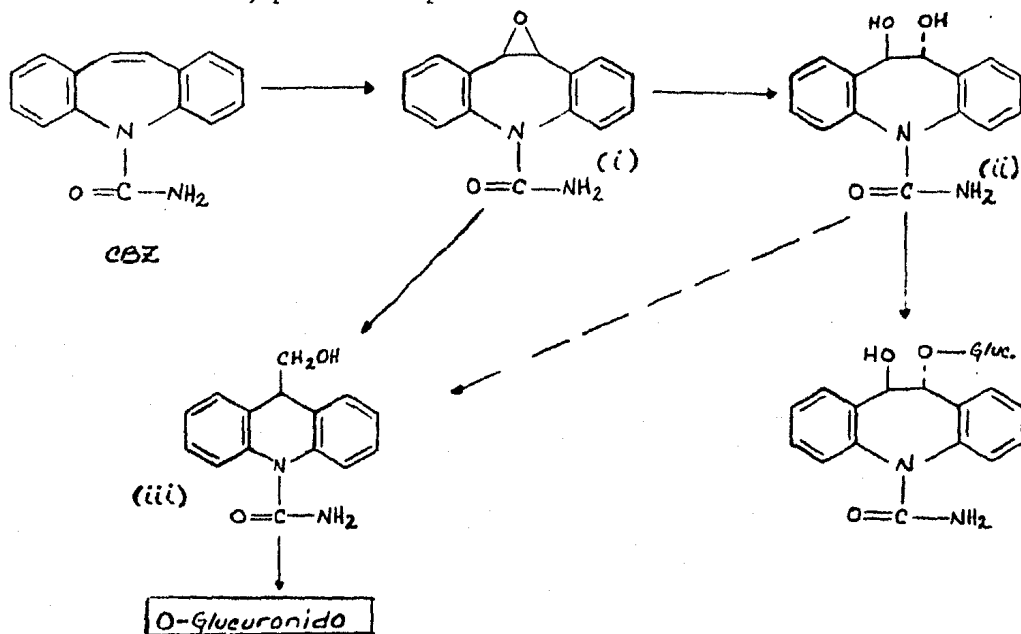


Fig. XIV. Descripción gráfica de la primera ruta (epoxidación) metabólica descrita. Faigle y Feldmann 1982 (58).

La segunda ruta la constituye la hidroxilación en las posiciones 1, 2, 3 y 4 (iv-vii) por acción también de la monooxigenasa para dar lugar a los fenoles correspondientes (59). Esta ruta incluye también la formación de compuestos del tipo hidroximetoxi (viii-ix) que se excretan conjugados en proporción 2:1. Aproximadamente el 25% de la CBZ se metaboliza por esta vía.

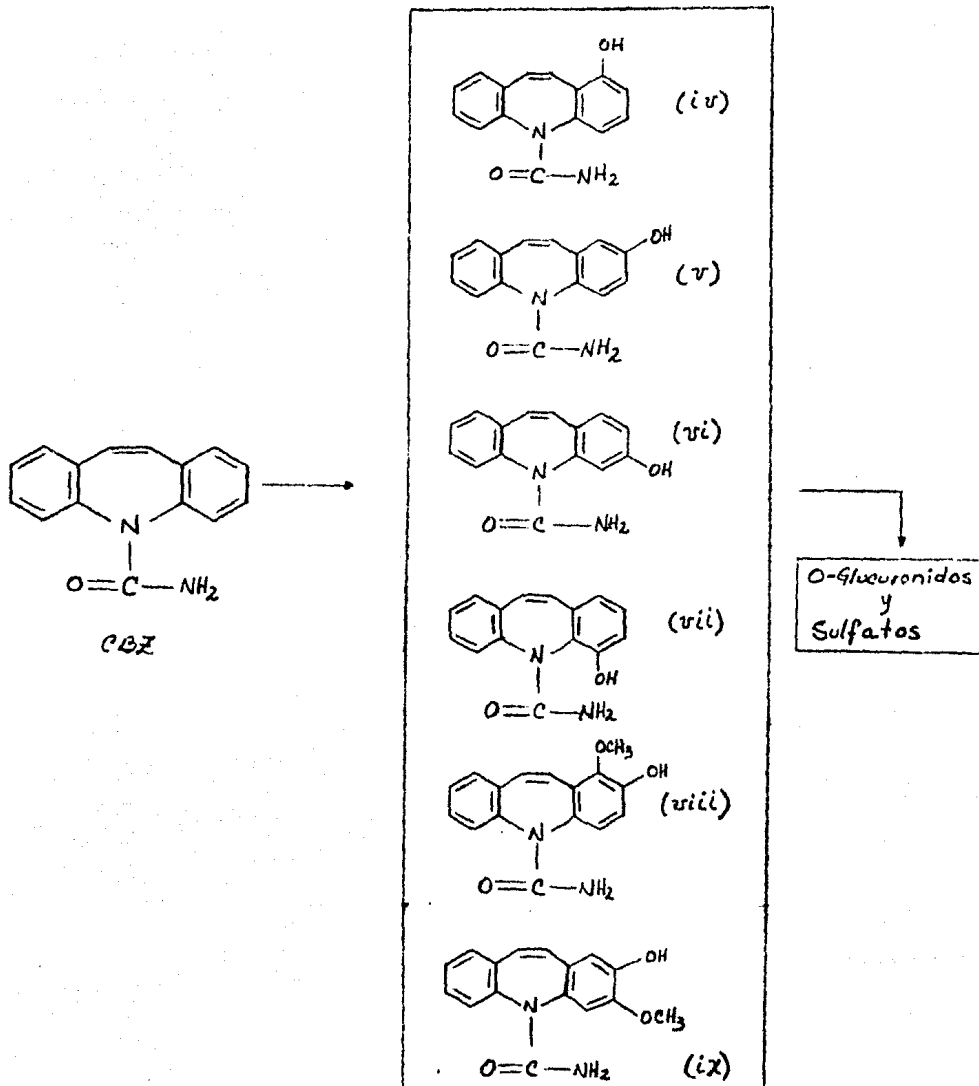


Fig. XV. Demostración gráfica de la segunda ruta (hidroxilación) metabólica descrita. Faigle y Feldmann 1982 (58).

La tercera ruta es la conjugación directa del fármaco - con ácido glucurónico. El ligando se une por acción de la glucuronil transferasa hepática. Esta reacción ocurre en aproximadamente 15% del total de la CBZ (metabolito x).

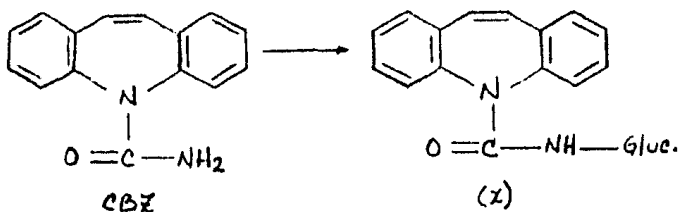


Fig. XVI. Ruta metabólica de conjugación directa. Faigle y Feldman 1982 (58).

La cuarta ruta que comprende más o menos el 5% de la CBZ eliminada, da lugar a metabolitos sustituidos en los anillos de seis miembros con grupos sulfurados. En orina humana son cuatro los principales productos: 2 y 3-metil sulfinil carbamazepina (xi, xii) y 2 y 3-metilsulfonil CBZ (xiii, xiv).

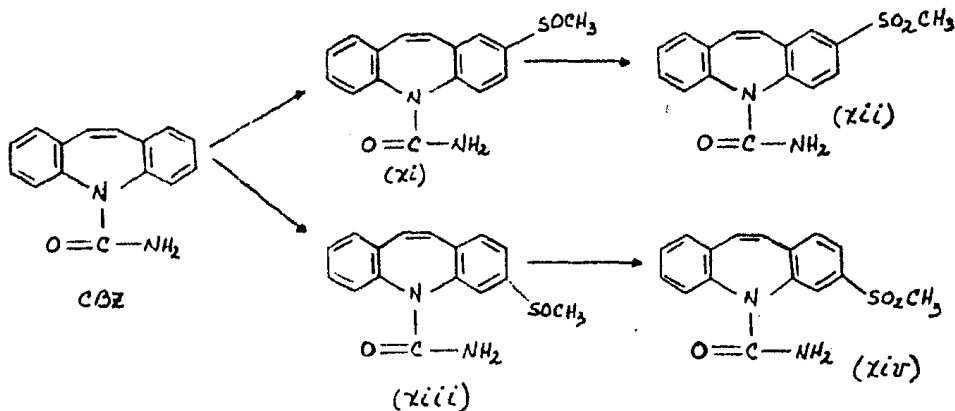


Fig. XVII. Estructuras de los metabolitos que se obtienen de la cuarta ruta metabólica. Faigle y Feldmann 1982 (58).

En lo que refiere a separación e identificación de metabolitos urinarios de CBZ en ratas y humanos, Lertratanangkoon y Horning (62) en 1982 hicieron un trabajo impresionante. A continuación se enlistan los compuestos separados e identificados mediante CLAP, aunque conviene destacar que dichos autores reportan que quedan aún metabolitos sin identificar.

METABOLITOS DE LA CARBAMAZEPINA

- Hidroxi-CBZ, II.
- Hidroxi-CBZ, III.
- 3-Hidroxi-CBZ.
- 2-Hidroxi-CBZ.
- 2-Hidroxi-1-metoxi-CBZ.
- 2-Hidroxi-3-metoxi-CBZ.
- 1,2-Dihidroxi-CBZ (2-OH)
- 2,3-Dihidroxi-CBZ
- Dihidroxi-CBZ (3-OH), X
- Dihidroxi-CBZ, XI
- cis-10,11-Dihidroxi-10,11-dihidro-CBZ.
- Trans-10,11-Dihidroxi-10,11-dehidro-CBZ.
- trans 2,3-Dihidroxi-2,3-dihidro-CBZ.
- 1,4-Dihidroxi-1,4-dihidro-CBZ
- Hidroxi-10,11-dihidroxi-10,11-dihidro-CBZ, XVI.
- Hidroxi-10,11-dihidroxi-10,11-dihidroxi-CBZ, XVII.
- 10-Hidroximinostilbeno.
- 2-Hidroximinostilbeno.
- Dihidroximinostilbeno.
- Hidroxi-10,11-dihidroxi-10,11-dihidroximinostilbeno.
- 3-Hidroxi-10,11-dihidroxi-10,11-dihidro

Lertratanangkoon y Horning 1982 (62).

El epóxido como se mencionó es el principal metabolito de la CBZ. Se ha demostrado que este compuesto posee actividad anticonvulsiva en animales, solo que requiere mayores niveles plasmáticos para máxima protección. No obstante, las propiedades anticonvulsivas no han sido confirmadas en humanos (29, 44).

El epóxido circula en la sangre en concentraciones algo variables; la concentración plasmática del metabolito es de aproximadamente 15% (10-25% reportados; los niveles plasmáticos van aproximadamente de 1.4 a 3.8 $\mu\text{g. ml}^{-1}$) (24, 29, 33, 44, 46, 54). Dicho compuesto se une a las proteínas plasmáticas en una proporción del 48 al 53%, que es mayor al grado de unión de la CBZ (24, 29). La constante de afinidad del enlace a proteínas plasmáticas es $0.94 \times 10^3 \text{ mol. L}^{-1}$, menor a la de CBZ (24). La CBZ-E no penetra en eritrocitos (22) y no se ha detectado en saliva (28). La relación LCR/plasma para el epóxido oscila entre 40 y 50% (29, 45, 46). En

tanto, la relación de concentración cerebral/plasmática es de 0.6 a 1.5, \bar{x} 1.2, con niveles entre 0.8 y 4.9 $\mu\text{g. ml}^{-1}$, esta relación es siempre mayor para CBZ (44).

El tiempo de vida media de eliminación del epóxido es de 6-23 h (21, 23), el valor de la k_e para este compuesto es muy similar al del compuesto original (46). En cambio el V_d del metabolito es un parámetro no determinado todavía (21).

La CBZ-E ha sido detectada en fluido amniótico en concentraciones de 44% relativas a las plasmáticas; en leche se ha detectado en proporciones superiores a las de CBZ (relación leche/plasma 1.05)(41).

El epóxido de la CBZ parece no ser más tóxico que la CBZ en sí (41). Sin embargo, Dam y col.1981 (32) sugieren que los efectos colaterales producidos por la CBZ tienden a seguir los niveles del epóxido.

Como ya se mencionó, la administración repetida de CBZ - así como la administración concomitante de otros antiepilépticos tales como fenobarbital, fenitoína y primidona producen una estimulación sobre el metabolismo de la CBZ. Los términos "autoinducción" o "inducción" metabólicas se usan en la literatura al referirse a dicho fenómeno. El planteamiento de la inducción se basa en tres aspectos básicos:

- a) El $t_{1/2}$ baja cuando se administran dosis múltiples,
- b) Las concentraciones plasmáticas predichas con la administración de dosis únicas son mayores a las concentraciones reales obtenidas con dosis múltiples.
- c) En el caso de dosis múltiple oral, la concentración plasmática parece decrecer con el tiempo.

Christiansen y Dam (63) en 1973 descubrieron el efecto inductor que otros antiepilépticos ejercen sobre CBZ. En la actualidad son frecuentes las publicaciones en torno a este punto y la existencia del fenómeno de inducción metabólica ha quedado fuera de discusión, puesto que es consistentemente reproducible (40).

Durante la administración crónica de CBZ al igual que en la terapia combinada con otros anticonvulsivantes, al segundo o tercer día de tratamiento se da una baja en los niveles plasmáticos (54). Esta situación obedece a un aumento gradual de la constante de eliminación global (25), que refleja a su vez un aumento en la velocidad metabólica, puesto que la eliminación es enzimática (43). La inducción queda establecida por completo tras 3 o 4 semanas de tratamiento (39, 64). Con la inducción, la relación de los niveles plasmáticos CBZ-E/CBZ presenta un aumento, pero este obedece a una disminución del nivel de CBZ más que un aumento en el nivel del epóxido (33, 46), lo que sugiere que la estimulación es paralela para los sistemas enzimáticos responsables de la epoxidación (monooxigenasa) al igual que para aquellos encargados de hidratar el epóxido para producir el diol (epóxido hidrasa) (60) Pitlick y Levy 1977 (40) sugieren que la inducción enzimática puede deberse a un estímulo sobre la producción de proteína, hecho que según Patel et al 1978 (46) se traduce en un aumento en la formación y eliminación del epóxido. El fenómeno de autoinducción metabólica trae como consecuencia que se requieran de dosis mayores para alcanzar los niveles sanguíneos deseados, hecho que se traduce como una tolerancia de tipo farmacocinético (39).

Los hallazgos sobre inducción de von Baxtel y col. 1981 (61) hechos a partir de estudios "in vitro" con hígados de rata, y nunca antes reportados, resultan en extremo interesantes; descubrieron que el grado de estimulación sobre la producción del epóxido causado tanto por fenobarbital como difenilhidantoína o por pretratamiento con CBZ varía según la concentración de este último. A bajas concentraciones de CBZ (de 0.2 a 0.3 mM) la formación del epóxido fue marcadamente aumentada en microsomas pretratados con fenobarbital, fenitoína y CBZ. En cambio, a altas concentraciones de CBZ (mayores a 0.5 mM) los microsomas pretratados con fenobarbital y CBZ mostraron estimulación pero en menor grado que en el caso anterior, pero en este caso los microsomas pretratados con difenilhidantoína mostraron una actividad aproximadamente 50% por debajo de la de los controles.

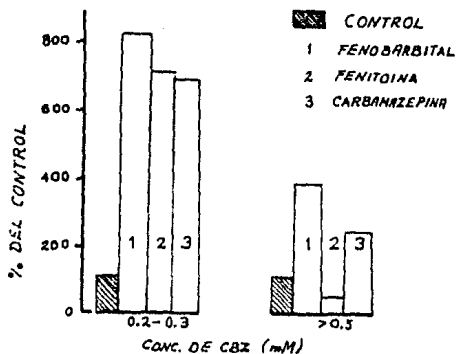


FIG. XVIII. Efecto del pretratamiento con fenobarbital, fenitoína (difenilhidantoina) y CBZ sobre la epoxidación microsomal "in vitro" de CBZ con respecto a las actividades de microsomas hepáticos control a bajas (0.2-0.3 mM) y altas (mayor a 0.5 mM) concentraciones de CBZ. van Baxtel y col.1981 (61).

En adición a lo anterior, otro hallazgo interesante reportado por los mismos autores es la existencia de un perfil bifásico de formación del epóxido. Como se muestra en la Fig. XIX, el pico óptimo aparece a concentraciones de CBZ entre 0.1 y 0.3 mM, una depresión aparece entre 0.4 y 0.6 mM y a concentraciones mayores a 1.0 mM la velocidad de producción del epóxido se torna constante.

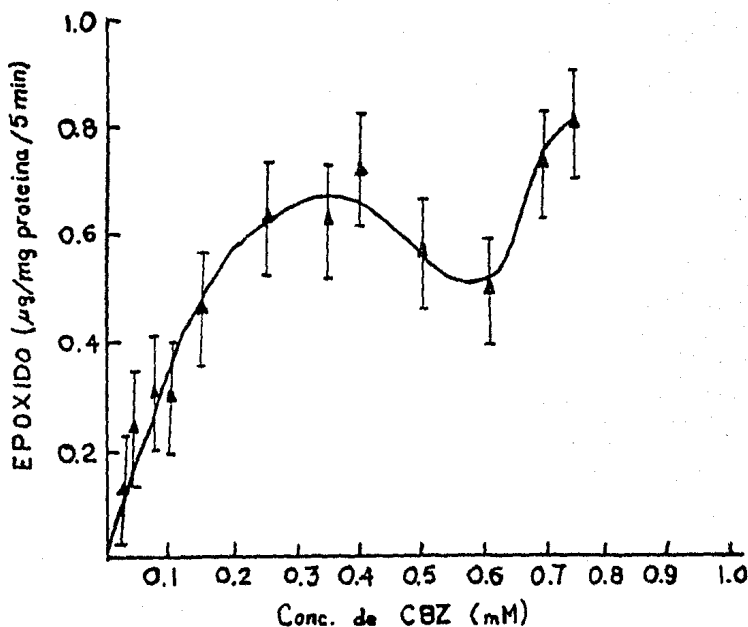


Fig. XIX. Perfil bifásico de producción de CBZ-E en microsomas hepáticos de rata. van Boxtel y col. 1981 (61).

Los dos aspectos sobre inducción recientemente descritos han sugerido la existencia de dos diferentes rutas o bien dos sitios enzimáticos para la epoxidación de la CBZ. Las altas concentraciones de CBZ inhiben el primer mecanismo y activan al segundo. Desgraciadamente la o las enzimas responsables del perfil bifásico no han sido diferenciadas (61).

Como se mencionó, la existencia de la inducción metabólica de la CBZ ha quedado fuera de duda, la dinámica con que ésta sucede es ahora el punto del desacuerdo; algunos autores (40) establecen que el patrón de autoinducción es cuatificable y predecible, y que incluso el desarrollo de un modelo farmacocinético que la describa es posible (aunque en realidad tal modelo no ha sido planteado), en cambio, otros autores (48) opinan que el curso temporal de la autoinducción es complejo, prolongado y discontinuo, no pre-

decible. Lo que si es un hecho es que la variación interindividual es tan grande que hace difíciles las predicciones farmacocinéticas en general (54).

3.7 EFECTOS COLATERALES Y TOXICIDAD.

Los efectos colaterales de la CBZ que más a menudo se -- presentan son visión borrosa y mareo (110). Además de éstos, --- otros efectos indeseables tales como: dolor de cabeza, somnolen-- cia, malestar general y diplopia se presentan con frecuencia du-- rante el inicio del tratamiento, pero desaparecen dentro de un -- lapso aproximado de 2 semanas (29, 110). Según varios autores la aparición de efectos colaterales se asocia con los niveles sangui-- neos del fármaco (35, 37, 53), aunque en realidad no es posible - hablar de una concentración plasmática "tóxica" (54).

Eadie 1976 (66) reporta que los efectos colaterales apa-- recen cuando las concentraciones plasmáticas caen dentro del rango de 8.5 a 10 ug. ml⁻¹, pero también se ha reportado que concentra-- ciones del orden de 5.9 ug. ml⁻¹ producen ya efectos colaterales (110), mientras que en otros casos, ausencia de dichos efectos a concentraciones de 16.9 ug. ml⁻¹ (84). Algunos investigadores -- proponen que los principales metabolitos de la CBZ, CBZ-epóxido - (32) y CBZ-diol (45) juegan un papel importante en la presencia - de efectos colaterales, pero este punto no ha sido aclarado.

La administración crónica de CBZ tiene un efecto antidiu-- rético, en ocasiones la retención del líquido y la baja concentra-- ción de sodio pueden tener manifestaciones como disnea, confusión y jaqueca. Este efecto se atribuye a una estimulación de la se-- creción de hormona antidiurética, sin embargo, Stephens y col.1978 (109) sugieren que la CBZ estimula la sensibilidad renal a los ni-- veles normales de la hormona.

La CBZ ha demostrado tener propiedades hematotóxicas que producen anemia aplástica leve a los 15 días de terapia (24). Es-- te efecto no es muy común y el mecanismo que lo produce es aún -- desconocido (112), sin embargo, Gerson y col. 1983 (113) han pu-- blicado hallazgos interesantes: según sus resultados, la existen-- cia de un epóxido como metabolito, no solo para CBZ, sino también

para difenilhidantoína, es la causa de la toxicidad hematológica. Además, sugieren que la susceptibilidad a dicha toxicidad puede deberse a una anomalía hereditaria en la capacidad de detoxificar al metabolito.

Niveles sanguíneos de CBZ superiores a los terapéuticos son capaces de producir movimientos involuntarios (111). Pero en el caso de una sobredosis, los efectos pueden ser desde dificultad para respirar hasta convulsiones generalizadas o coma. Afortunadamente, no se han reportado efectos irreversibles por intoxicación crónica o aguda con CBZ. Así mismo, dosis altísimas (20g.) producen coma, pero no son mortales pues la conciencia se recupera entre 48 y 72 hr., por esta razón, la CBZ se considera un fármaco bastante seguro (110).

C A P I T U L O

I V

CAPITULO IV. NITRAZEPAM Y CLONAZEPAM.

4.1 PROPIEDADES FISICOQUIMICAS.

El nitrazepam y el clonazepam, son compuestos que pertenecen al grupo de las 1,4-benzodiazepinas. Las primeras benzodiazepinas se sintetizaron por Dziewónski y Sterbach en 1933. La estructura común está compuesta por 2 anillos de 6 miembros y un anillo heterocíclico de 7 miembros.

Muchos de las benzodiazepinas sintetizadas tienen propiedades anticonvulsivantes. La administración parenteral del diazepam se emplea comúnmente para el tratamiento selectivo del estatus epiléptico. El nitrazepam administrado oralmente es efectivo para los ataques mioclónico-. El clonazepam por esta misma vía, es eficaz para todas las formas de epilepsia, mientras que, suministrado parenteralmente sirve para controlar el estatus epiléptico.

El clonazepam y nitrazepam, se emplean como terapia primaria para la epilepsia. Algunas benzodiazepinas, básicamente se utilizan adjuntas en terapias contra este síndrome (ejem. oxazepam, lorazepam).

Los compuestos en cuestión presentan propiedades químicas, farmacológicas muy similares.

Nitrazepam (NZ): Fue sintetizado por Sternbach y colaboradores en 1963. Se introdujo al mercado en 1965, actualmente, se utiliza en Europa y en México.

Clonazepam (CZ): Este compuesto fue evaluado como benzodiazepina antiepiléptica en 1966 por Swinyard y Castellion. La aceptación como antiepiléptico por la F.D.A., fue en 1975. En E.U.A., Europa y México (8, 18), se usa el clonazepam para tratar este síndrome.

Descripción:

- Nombres Genéricos.

Nitrazepam

Clonazepam.

- Nombre Clínicos.

Nitrazepam i) 1,2-Dihidro-7-nitro-2oxo-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepina

ii) 1,3-Dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-uno

Clonazepam i) 5-(2-clorofenol)-1,3-dihidro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepina-2-uno.

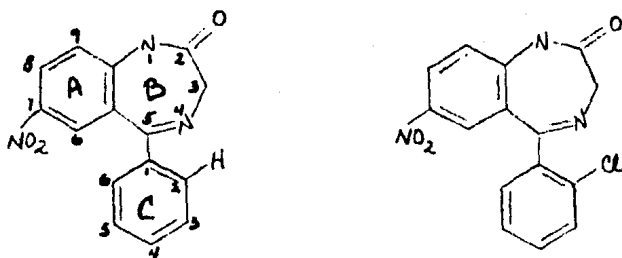
- Nombres Comerciales.

Nitrazepam a) Benzalin, b) Calsmín, c) Eunoctin, d) Megadon
 e) Mogadon, f) Mogadan, g) Nelbon, h) Nitrenpax,
 i) Paxisyn, j) Pelson, k) Radedorm l) Relact,
 m) Sonebon, n) Sonolin.

Clonazepam a) Clonapin, b) Clonopin, c) Favotril, d) Iktorivil,
 e) Rivatril, f) Rivoril, g) Rivotril, h) Veratril.

El Nitrazepam es una benzodiazepina con un grupo nitro en la posición 7 del anillo A, con fórmula empírica: $C_{15}H_{11}N_3O_3$ y un peso molecular de 281.26. Composición elemental: C 64.05%, H 3.94%, N 14.94%, O 17.07%.

El Clonazepam es un derivado clorado del nitrazepam en la posición 2 del anillo C, con fórmula empírica: $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$ y un peso molecular de 315.7. Composición elemental: C 57.06%, H 3.19%, Cl 11.23%, N 13.31%, O 15.21%.



El nitrazepam se presenta en forma de cristales amarillos, cuyo punto de fusión reportado varía un poco según quien lo reporte: 224-226°C (121) y 226-229°C (122).

El clonazepam se presenta en forma de cristales de color ligeramente amarillo, con un punto de fusión que varía entre 237-240°C (Hoffmann-La Roche Inc. (123)).

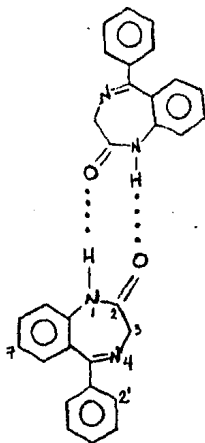
Las estructuras de las 1,4-benzodiazepinas y otros -- compuestos farmacológicamente similares, presentan posibles correlaciones entre la geometría molecular y la actividad biológica (133).

En estudios de relación estructura actividad de benzodiazepinas, se ha encontrado actividad biológica, por el efecto en particular, de la sustitución en la posición 7 del anillo A (140). Por Resonancia Magnética Nuclear (NMR) se determinó que los cambios en los sustituyentes (C₂, C₇ o N₁) producen variaciones en los intercambios químicos (132, 137).

Paul, Sapper y Lohmann 1980 (mencionados por 140), observaron correlación entre la actividad biológica de las benzodiazepinas y su energía libre de interacción del puente de hidrógeno con los derivados de la nucleobase 1-etiltimina y 1,3-dimetiluracilo. En vista de que el puente de hidrógeno juega un papel importante en el mecanismo de acción de las benzodiaze

pinas, se llevó a cabo, un análisis en los cristales de benzodiazepinas de estructura molecular conocida. Los resultados obtenidos de este análisis son los siguientes:

	X	H---Y	$d_{X-Y}(\text{Å})$	Referencia.
NITRAZEPAM	O ₂	H---N ₁	2.83	(129)
CLONAZEPAM	O ₂	H---N ₁	2.87, 2.86	(133)



Los puentes de hidrógeno que se observaron en los cristales de clonazepam y nitrazepam.

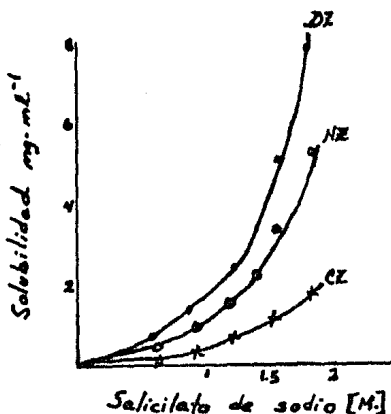
Solubilidad:

El nitrazepam es soluble en cloroformo, etanol, ácidos inorgánicos, acetona y acetato de etilo, es insoluble en agua, benceno y hexano (135).

El clonazepam es soluble en etanol y ácido clorhídrico (134). La solubilidad aproximada en varios solventes a 25°C se según Wilslow 1977 (131).

SOLVENTE	SOLUBILIDAD mg/ml.
Agua	0.1
Etanol al 95%	5.6
Etanol absoluto	4.7
Metanol	8.6
Isopropanol	2.3
Cloroformo	15
Etil éter	0.7
Benceno	0.5
Acetona	31
Acetato de etilo	10
Propilen glicol	5.2

Reciente estudio revela que la solubilidad de nitrazepam y clonazepam, se ve alterada en soluciones de salicilato de sodio. Se observó un aumento en la solubilidad del nitrazepam, mientras que el clonazepam disminuyó su solubilidad (138).



DZ: Diazepam.
 NZ: Nitrazepam.
 CZ: Clonazepam.

A diferencia de otros anticonvulsivantes, el nitrazepam y el clonazepam, presentan valores de constante de disociación (K_a).

Los valores de pK_a para clonazepam: 1.5-10.5 (126).

El nitrazepam presenta valores de pK_a , que varían ligeramente según el autor: 3.2-10.8 (139), 3.4-10.8 (134) y 2.77 -- (136), éste último valor es más pequeño que el valor de pK_a reportado (3.2) por Barrett 1974 (125).

Espectro Ultravioleta (UV).

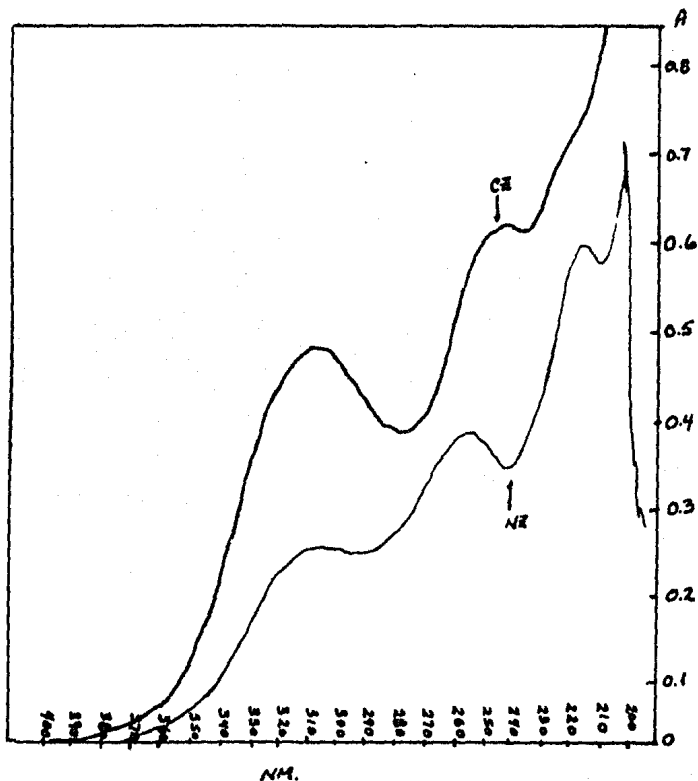
- El espectro ultravioleta del nitrazepam en solución de metanol, muestra un pico máximo a 218 nm. y 258 nm., una inflexión a 308 nm.

Las soluciones en etanol presentan (124) máximos a 218 y 260 nm., el mínimo a 242 nm.

- En ácido sulfúrico 0.1N, el fármaco presenta un pico máximo a 277.5 nm. y una inflexión a 340 nm.

- La absorción en el espectro ultravioleta del nitrazepam se utiliza como medio de identificación y ensayo del fármaco en formulaciones de tabletas según B.P. 1973 (122).

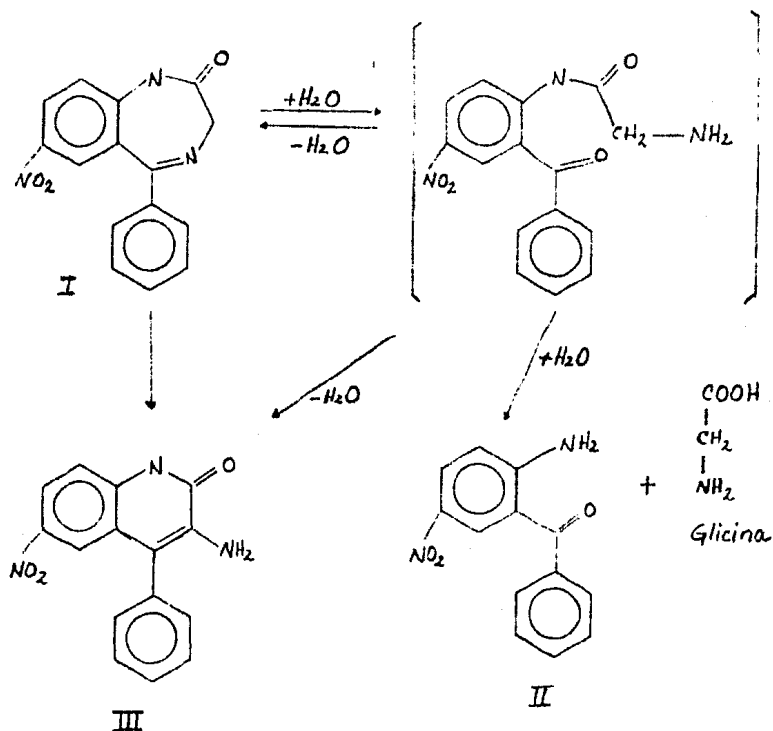
- El espectro ultravioleta del clonazepam (1 mg. de clonazepam en 100 ml. de metanol en isopropanol al 7.5%) en la región de 230 a 400 nm., exhibe un pico máximo de 248 nm. ($E = 1.45 \times 10^4$) y a 310 nm. ($E = 1.16 \times 10^4$). El mínimo se observa a 239 y 279 nm. (Hoffmann-La Roche, Inc., 131).



Estabilidad y Productos de Descomposición.

El Nitrazepam es relativamente estable a temperatura ambiente (Bayer y Sades 1962 mencionado por 135); sin embargo, se considera como producto de descomposición al 2-amino-5-nitrobenzofenona. Genton y Kesselring 1977 (128), estudiaron el efecto de la temperatura y de la humedad relativa sobre la estabilidad del nitrazepam en estado sólido.

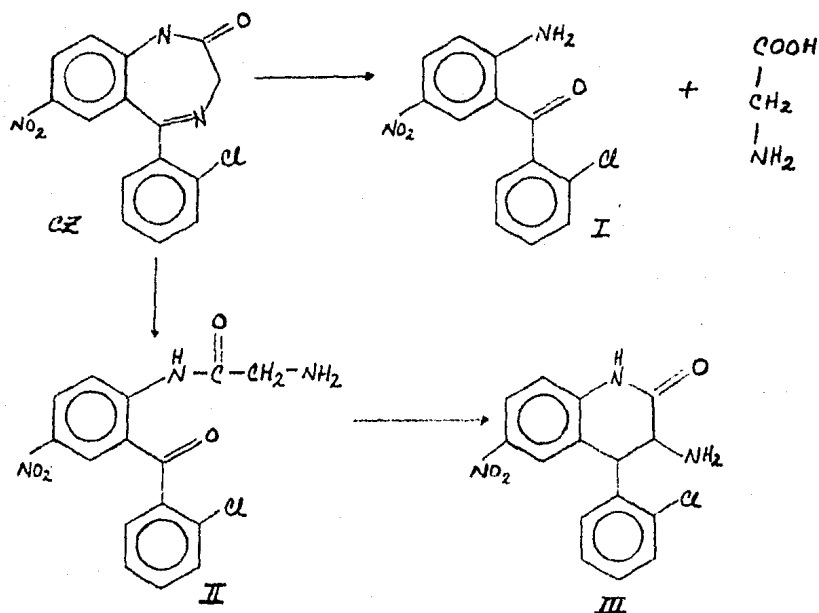
El fármaco y sus productos de descomposición se determinaron en una dilución al 1% de avicel (microcrystalline cellulose)



- I. Nitrazepam (1,3-dihidro-7-nitro-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepina-2-uno)
- II. 2-amino-5-nitrobenzofenona.
- III. 3-amino-6-nitro-4-fenil-2(1H)-quinolona.

El principal producto de descomposición en solución acuosa es el II y en estado sólido es el III; la proporción II-III, depende de la cantidad de agua presente (130).

Los productos de descomposición del clonazepam se obtienen principalmente vía hidrólisis, son 2 los productos que se forman por esta vía: 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona (I) y 3-amino-4(2-clorofenil)-6-nitrocarbostril (III) (107 y Johnson. La Roche). El otro producto de degradación se forma vía aminocetamido la participación de un intermediario (Johnson. Hoffmann-La Roche - mencionado por 131).



Descomposición del clonazepam vía hidrólisis. Winslow W., 1977 (131).

4.2 METODOS DE ANALISIS.

Análisis Cualitativo:

La cromatografía en capa fina (CCF) y algunos métodos espectrofotométrico son útiles para la identificación y ensayos cualitativos de NZ, CZ y de sus metabolitos (135, 139, 141, 142). - Por ejemplo, el método colorimétrico sirve para la identificación de estas benzodiazepinas (BDZ) contenidas en varias preparaciones farmacéuticas y en orina. El método se basa en la medida de absorbancia de la forma deprotonada. NZ disuelto en etanol (95%) - produce un anión amarillo con la adición de hidróxido de sodio -- (0.5%) a una longitud de onda de 366 nm. La absorbancia no se -- afecta por la temperatura de reacción (146). El límite de detección para estas especies es de 0.5 g (131, 135, 145).

La identificación cromatográfica y separación de NZ y -- sus metabolitos se resumen en la siguiente tabla:

Sistema de Solventes.	Detector
Tolueno:acetona:Sol.conc. de amonio. (50:50:1)	UV a 254 o 356 nm.
Tolueno:Dietilamina.	UV a 254 nm
Acetato de etilo:metanol: ácido acético. (90:10:1)	UV a 254 nm.
Cloroformo:eter (3:2)	UV a 254 nm y roseado con solución etanólica 0.01% N-1-naftil-etilendiamina.
Cloroformo:tolueno:etanol (20:30:1)	UV a 254 nm roseado con K_2PtI_6
Benceno:Cloroformo (3:1)	UV a 254 nm
Cloroformo:Etanol (29:1)	Lámparas fluorescentes a 366 nm.

Los valores aproximados de Rf para CZ y compuestos relacionados se dan en la siguiente tabla:

Especies	Sistema I	Sistema II
	Rf	Rf
Clonazepam	0.46	0.43
Impureza Bromacetamido	0.56	
Impureza Aminoacetamido	0.64	
Carbostril		0.60
Benzofenona		0.90

Winslow, W.C. 1977 (131).

Sistema I. Mezcla de acetona:Heptano (60:40 v/v).

Sistema II. Acetato de etilo:Tetracloruro de Carbono (50:50).

Análisis Cuantitativo:

Se han desarrollado técnicas para la cuantificación de los fármacos anticonvulsivantes en sangre. No solo es útil, sino necesario un buen seguimiento y control de los niveles sanguíneos de los fármacos antiepilépticos en general, para un tratamiento seguro y efectivo (87).

El CZ y NZ tienen un rango terapéutico estrecho, por lo que, existe el riesgo de una terapia inadecuada y de efectos colaterales y secundarios en el caso de CZ y NZ. (151, 155).

Desde 1973 las técnicas desarrolladas para la cuantificación de CZ y NZ en preparaciones farmacéuticas, fluidos biológicos y tejidos han sido de gran importancia y variedad, éstas son:

- a) Espectrofotometría UV,
- b) Fluorometría.
- c) Polarografía.
- d) Determinación radioactiva.
- e) Cromatografía gas-líquido (CGL).
- f) Cromatografía de líquidos a alta presión (CLAP).
- g) Radioinmunoensayo (RIA).
- h) Una técnica recientemente publicada es la de radioreceptores (135, 139, 141, 157, 158).

Los métodos de CGL, CLAP y RIA, son útiles para un ensayo clínico de CZ y NZ. Estas técnicas tienen una opción excelente por la velocidad y sensibilidad de análisis.

El método espectrofotométrico fue la primera técnica utilizada para la cuantificación de CZ y NZ. La muestra en isopropanol se lee directamente a un máximo de absorptividad al UV a 310 nm. Este método se usó en combinación con CCF para la determinación de CZ y NZ (131, 135).

La fluorescencia sirve para el análisis toxicológico urgente de estas BDZ empleadas en el tratamiento antiepiléptico --- (141). Detecta al CZ y NZ así como la suma de sus principales metabolitos 7-amino (7-AM) y 7-acetamido (7-ACT) en concentraciones arriba de 10 ng/ml (139, 166).

La determinación polarográfica de NZ en sangre se basa en cambios en la absorción UV. Las diferencias en los valores de pKa o comportamiento polarográfico y espectral de 7-AM y 7-ACT se han utilizado para las separaciones de mezclas, (135). El fundamento es la reducción ácida del grupo azometina $\text{C}_5 = \text{N}_4$ con 0.1N de HCl en 20% de metanol (141, 144). La sensibilidad es de 0.5-0.75 $\mu\text{g ml}^{-1}$ (131). La polarografía en conjunción con las separaciones de los compuestos en CCF sirven para el análisis de los mismos en orina (143). Este método es sencillo, rápido y completamente confiable para ensayo de rutina, así como para ensayos

en tabletas (144).

Cromatografía Gas-Líquido (CGL).

La CGL y CLAP son las técnicas de mayor uso para la determinación cuantitativa de CZ y NZ (141).

La CGL se puede llevar a cabo por dos diferentes métodos:

- a) Método Indirecto: Se basa en la metilación (obtener derivado metilado) seguida por la hidrólisis ácida - al más volátil 2-amino-2'-cloro-5-nitrobenzofenona - (154).
- b) Método Directo: Se trabaja con el fármaco inalterado (141, 154, 201).

Se han utilizado detectores de captura de electrón (EC) con ^{63}Ni el cual es estable a altas temperaturas, después de la formación del metil derivado (157). También se ha empleado los detectores selectivos de Nitrógeno (NS) para medir los niveles - de los metabolitos 7-AM y 7-ACT en orina (156, 201). Algunos autores omiten la hidrólisis en el método (a)(142) por lo que se - han descrito varias técnicas para utilizar el método (b) por ser rápido y sencillo, tales técnicas son la espectrometría de masas (MS) e ionización química (CI) de NZ y CZ (139,141, 142, 154). - Otros prefieren emplear el procedimiento indirecto, puesto que, con la hidrólisis ácida se obtiene un derivado estable, el cual da excelentes perfiles de cuantificación, además se minimiza las reacciones laterales y de contaminación. El solvente más común para la extracción es dietil eter y la sensibilidad reportada es de $1-2 \text{ ng ml}^{-1}$, a este respecto existe un acuerdo entre los diferentes autores (44, 154, 155, 156, 201).

Se utilizan temperaturas del orden de $215-350^{\circ}\text{C}$, esto - puede originar problemas de descomposición en los fármacos, por esta razón, la técnica CGL necesita un standard interno con es--

estructura semejante al fármaco, para que se degrade en la misma proporción. Algunos autores reportan como standard interno al CZ o -NZ según sea el caso (44, 142, 154), otros, como Larkin, P 1980 -- (155) emplea desmetilflunitrazepam y Kangas, L 1979 (201), utiliza metilnitrazepam y metilbromazepam. El recobro fluctúa entre 85-95% (44, 154, 201). Dhar y Kutt 1981 (156), reportan recobro del -96% para NZ, 93% para 7-AM y 92.7% para 7-ACT NZ.

El método de CGL puede ser un procedimiento alternativo a las técnicas de fluorometría, CG-MS y CLAP (148). Este método se puede usar en análisis de rutina (156, 157).

Cromatografía de líquido a alta presión (CLAP).

CLAP permite la separación y cuantificación de NZ, CZ y sus metabolitos sin necesidad de la etapa de hidrólisis; sirve para analizar muestras de orina y plasma, se aplica para muestras -- que contengan altos niveles de NZ en orina (142, 148). La cuantificación de NZ, CZ y sus principales metabolitos por esta técnica requiere de una muestra pequeña (158).

Los fármacos se determinan en plasma, las muestras se extraen con cloroformo (151) o con dietil eter (158) a pH alcalino, utilizan como standard interno al flunitrazepam, se lee al UV entre 306-308 (151). Otros autores reportan al 4,5-Dihidro diazepam como standard interno, la longitud de onda a la cual se mide de 254 nm (159). Sin embargo a una longitud de onda de 230 nm puede incrementar la sensibilidad (141). Uges y Bouma 1979 (147) utilizan al NZ como standard interno, leen a 313 nm en el detector UV. No se encontró interferencias con los dos metabolitos ni con CBZ (147, 151, 158). La sensibilidad del método es de $5 \text{ ug } 1^{-1}$ para NZ y 7-ACT y $50 \text{ ug } 1^{-1}$ para 7-AM (87, 158). El recobro es aproximadamente entre 95.7-100.6% (158,159) y un coeficiente de variación menor a 14% (150). La CLAP es una técnica conveniente, confiable, sencilla y sensible, se puede usar como rutina.

Radioinmunoensayo (RIA).

La técnica de RIA (Radio immunoassay) es rápida y sencilla, disponible en el seguimiento de los niveles clínicos de NZ y CZ en plasma (139, 152) para estudios en pacientes epilépticos. La técnica se basa en que no lleva extracción y en la formación de anticuerpos (Ac) para CZ o NZ producidos en conejos después de inmunización. Exhiben un alto grado de especificidad para CZ o NZ según sea el caso (152, 153). No se observó reacción cruzada con sus metabolitos - 7-AM y 7-ACT (152). Como marcador se usa Ioduro marcado ^3I , pero -- una técnica más rápida y menos costosa resulta al usar ^{125}I (142, -- 152). La sensibilidad es de 5 ng mL^{-1} (141, 152, 153).

Se sugiere que RIA no se emplee para la determinación de NZ administrado concomitantemente con otras BDZ (153). En las técnicas de RIA se requiere de un mínimo de muestra tomada por punción del dedo o lóbulo de la oreja, mientras que para CLAP o CGL se necesita al menos de 1 ml. de muestra. Los resultados de las concentraciones de CZ o NZ por RIA se correlacionan con los obtenidos por CLAP y CGL -- (92, 153).

4.3 PROPIEDADES FARMACOLOGICAS.

El nitrazepam y clonazepam son de interés clínico en el tratamiento de la epilepsia. La actividad anticonvulsiva de los fármacos se han evaluado en una amplia variedad de modelos experimentales de epilepsia. Se ha visto que el nitrazepam es el -- más efectivo en prevenir los ataques inducidos por pentilentetrazol (PTZ) en ratas y ratones (10), además, parece ser que nitrazepam se encuentra entre el diazepam y clonazepam en potencia y duración de acción de máximo electroshock (MES)(116, 139). Con respecto al clonazepam, es efectivo contra los ataques tónico---clónicos generalizados, inducidos por ouabaina y PTZ en ratas, -- también, tiene un potente efecto inhibitorio sobre convulsiones inducidas por el MES, estricnina y picrotoxina (116, 142). En -- animales de experimentación, las benzodiazepinas tienen varios -- farmacológicos sobre las estructuras del sistema límbico.

Shalleck y col. (223) encontraron que nitrazepam incrementa el umbral después de la descarga de la amígdala en gatos y el clonazepam protege a perros de los ataques producidos por estimulaciones repetidas de la amígdala (116).

Los efectos anticonvulsivantes de clonazepam resultan -- delbloqueo de caminos neuronales que difunden la descarga del si -- tío de origen para el órgano efector y de la elevación del um---bral de ataque (142).

Estudios en el electroencefalograma (EEG) han mostrado que CZ es particularmente efectivo en la supresión de descargas generalizadas y en prevenir la propagación de ataques (115, 142).

La dosificación es esencialmente individual y depende de la edad, tolerancia a efectos colaterales y respuesta clínica. Pa -- ra minimizar los efectos colaterales es necesario incrementar pro -- gresivamente la dosis diaria hasta mantener los niveles terapéuti -- cos que se alcanzan después de 2-4 semanas de tratamiento (204). Las dosis efectivas de CZ y NZ están en el rango de 0.25-5 mg.Kg⁻¹ (139, 173).

La dosis para los niños está entre 0.5-3 mg. y en adultos de 4-8 mg. La máxima dosis recomendada en adultos es de 20 mg. diariamente. El tratamiento parenteral i.v. del "status epilepticus" con CZ requiere de 0.5 mg. en recién nacidos y en niños, en adultos de 1 mg. la dosis se puede repetir por inyección i.m. o i.v. (204).

Nitrazepam no se usa parenteralmente, pero es efectivo cuando se administra oralmente para la epilepsia mioclónica. CZ es útil vía parenteral para el "status epilepticus" y oral en -- las variedades de epilepsia generalizada; también es útil en la epilepsia parcial, en particular las originales en el lóbulo temporal (134).

NZ y CZ desarrollan tolerancia a los efectos anticonvulsivantes en tratamiento prolongado, esto, probablemente se deba a una disminución en la respuesta en el SNC a una determinada -- concentración del fármaco en plasma (115, 139, 174). La dependencia potencial de estas BDZ es poca o casi nula, los síndromes que se presentan al retirar estos fármacos pueden ser: delirium tremens, insomnio y en el caso particular del CZ aumenta el riesgo a "status epilepticus" (139, 174).

4.4 APLICACIONES TERAPEUTICAS.

En 1964 empezaron a aparecer reportes acerca de la eficacia de NZ sobre la epilepsia en tratamiento crónico oral. Alcanzó su uso máximo en el período 1967-1968 y después decreció -- progresivamente (139). Se ha encontrado que NZ es efectivo en -- una variedad de ataques que ocurren en diferentes formas de epilepsia. Existen gran cantidad de reportes que indican el principal uso de NZ en el tratamiento de espasmos infantiles y en el -- control de ataques mioclónicos infantiles (142, 224) y quizá tan efectivo como el CZ para el tratamiento del "status epilepticus" por lenta inyección, pero como ya se mencionó con anterioridad --

no se usa por esta vía (170).

El uso de CZ es más amplio; CZ es particularmente efectivo en el tratamiento de la epilepsia mioclónica (170). Gastaut y col. (225) reportan una mejora con CZ en la mitad de sus pacientes que padecían gran mal y ataques del lóbulo temporal. mientras que Bladin 1973 reporta que CZ fue inefectivo y probablemente llegó a causar un incremento en la frecuencia de ataques, en algunos casos.

En el reporte de Knop y col. (170) mencionan que pacientes con epilepsia mioclónica, epilepsia parcial continua y en las crisis foto convulsivas, se controlaron o mejoraron con niveles en suero de 20 ug. l^{-1} o menos (142). Por otro lado, pacientes con gran mal o epilepsia del lóbulo temporal requieren niveles de $25\text{-}40 \text{ ug l}^{-1}$ para el control (174).

El CZ es efectivo en ausencias y en crisis mioclónicas de epilepsia generalizada y su eficacia es comparable a la del valproato de sodio (174).

Con una dosis sencilla de 1-4 mg. de CZ es suficiente para abolir el "status epilepticus" y disminuir la actividad paroxismal en el EEG (142). CZ es generalmente, más efectivo que DZ (Valium^R) en el tratamiento epiléptico, "status epilepticus" y en supresión de ataques (142, 170).

Estas BDZ se han utilizado como medicación única, sobre todo el CZ, en el tratamiento de varios tipos de epilepsia. CZ ha sido completamente satisfactorio en el control de ataques entre 10-70% de los pacientes (220); sin embargo, se usa con la administración concomitante de otros anticonvulsivantes (170, 173, 225).

4.5 MECANISMO DE ACCION Y RELACION ESTRUCTURA-ACTIVIDAD.

Para tener un mejor conocimiento del mecanismo de acción de estas BDZ se han realizado estudios enfocados a mecanismos sinápticos, los cuales se basan en varios neurotransmisores para explicar las bases moleculares de la acción de BDZ como -- agentes antiepilépticos. Maynert y col. 1975 (228) han revisado extensamente el papel de los neurotransmisores en las epilepsias. Los neurotransmisores juegan un papel importante en la acción -- de estos fármacos. El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es considerado como el mayor transmisor inhibitorio del sistema ner-- vioso central (SNC). Existe evidencia en la que sugieren que -- las BDZ (NZ, CZ) ejercen su acción primaria sobre GABA y puede afectar o alterar la función monoamina en cerebro (139, 231, -- 232). La acción secundaria, es el actuar indirectamente sobre catecolaminas, serotonina y acetilcolina (139).

Las BDZ ejercen su actividad anticonvulsivante a tra-- vés de mecanismo GABAérgicos (119). Las BDZ son capaces de mejorar la inhibición presináptica y postsináptica en presencia -- del GABA, esto probablemente se deba a que las BDZ incrementen la potencia o efectividad de inhibición del neurotransmisor, y a pesar de que la regulación de la función de los receptores de GABA sean complejos, parece ser que las acciones anticonvulsi-- vantes de BDZ, barbituratos y valproato involucren en parte el mismo mecanismo (116).

La naturaleza molecular de interacción de BDZ con meca-- nismos del GABA no se han podido delinear perfectamente; solo -- la evidencia de que las BDZ alteran la liberación de GABA o incrementan su afinidad a sitios receptores (116, 139).

Las BDZ ejercen acción GABAmimética donde actúen, ade-- más mejoran la inhibición persináptica en algunas regiones del SNC, como en médula espinal, donde GABA es mediador (139).

CZ y NZ no tienen efecto sobre las aminotransferasas del GABA, enzimas responsables del catabolismo del GABA (134).

NZ incrementa los niveles de acetilcolina, quizá por bloqueo de la liberación de este transmisor en las terminales nerviosas (116, 139).

Se reporta que CZ, a las dosis farmacológicas causa un incremento en los niveles de serotonina en cerebro, su efecto sobre la actividad fisiológica aún es controversial, puesto que, -- otros autores creen que las BDZ inhiben la acción de serotonina -- (142, 173, 174).

En un experimento se determinó un incremento de serotonina y 5-hidroxiindoloacético en una administración aguda de CZ pero no en administración crónica durante 8 días (206), también se obtuvieron niveles altos de triptófano. Se sugiere que CZ ejerce influencia en el sistema central dopaminérgico a través de un efecto directo sobre el mecanismo presináptico dopaminérgico (142) En cerebro decrece el flujo de catecolaminas (116); CZ y NZ aumentan los niveles de dopamina, noradrenalina (134).

Estas BDZ son agentes potentes, antagonistas de Glicina (Gli) y de sus receptores (134, 139, 142). Young y col. (222) calcularon la interacción de BDZ en rata, con receptores de Gli en cerebro y médula espinal, midiendo el desplazamiento de unión de la ³H estriocina; además se sugirió que el efecto anticonvulsivante resulta de una imitación del efecto del neurotransmisor Gli en los sitios receptores del SNC.

No existe evidencia de que la actividad de las BDZ alteren la energía de producción neuronal, de que altere los efectos de la concentración de iones inorgánicos sobre tejidos neuronales, o que produzca deficiencia de folatos (134).

Con respecto a la relación estructura-actividad, no ha sido del todo esclarecida, se sigue estudiando esta relación, - sin embargo existen varias teorías a este respecto (119). Se ha observado que el NZ y CZ poseen un grupo nitro en la posición 7 del anillo A, relacionado con un incremento en la actividad biológica (134).

En el caso de CZ con la adición del átomo Cl en la posición orto del anillo C da lugar a que el CZ muestre 5-10 veces más su potencia anticonvulsiva sobre el DZ (117, 134).

Desde 1970, los hallazgos de Camerman & Camerman (209) han sido muy valiosos, ellos han mostrado que existe ciertas similitudes conformacionales entre fenitoína y BDZ (DZ, CZ, NZ). Posteriormente, otros autores han reportado que estos fármacos poseen regiones hidrofóbicas y grupos donadores de electrones - con carácter estereoquímicos semejantes, con lo cual tratan de explicar la actividad anticonvulsiva de éstos (118, 119).

4.6.1 ABSORCION.

El Clonazepam (CZ) y el Nitrazepam (NZ), son benzodiazepinas que se utilizan en el tratamiento de crisis epilépticos - - (173, 178). Ambos existen en una forma comercial de administración oral (Tabletas). Debido a ésto, la vía oral es la más ampliamente estudiada (168, 195, 197). Se han llevado a cabo pruebas - en ambos compuestos por vía intravenosa (i.v.), y rectal en el caso de NZ para estudiar la biodisponibilidad y farmacocinética - - (211, 212); aunque para el NZ los datos farmacocinéticos son escasos.

Se ha visto que los factores que afectan biodisponibilidad son: a) Formulación, b) Factores Biológicos y c) Administración concomitante de otros medicamentos, tanto en humanos como en animales de experimentación. En el caso de la formulación del -- producto administrado: Tabletas; la mayor fracción la constituyen los diluyentes, éstos tienen efecto sobre el tiempo de desintegración.

Por lo tanto, el uso de lactosa y talco como diluyentes, intervienen en la velocidad de liberación del fármaco. La lactosa tiene un máximo de liberación, mientras que el talco un mínimo (143, 161). Los factores biológicos y la administración concomitante de otros fármacos disminuyen la biodisponibilidad.

La falta de una preparación comercial parenteral del NZ y CZ, ha traído como consecuencia que se desconozcan valores absolutos de algunos parámetros que determinan la biodisponibilidad, en general, los valores reportados para estos parámetros varían, - y por esta razón, los autores no se atreven a afirmar con certeza el valor de estos parámetros (197). Se considera, en administración oral, biodisponibilidad al 100% en perros (126), mono (191) y humano (168, 211). A la fecha, se han publicado trabajos para vías i.v. de administración constante (170, 181, 191) o bolo i.v. (165, 168, 183, 197, 206, 211, 212), realizados tanto en animales como en humanos, con objeto de evaluar, con seguridad la biodispo

nibilidad de CZ y NZ, además de algunos parámetros farmacocinéticos que no han sido del todo satisfactorios.

El porcentaje de biodisponibilidad que alcanza la circulación sistémica (adm.oral vs. i.v.) es variable; en el caso de CZ fluctúa entre 70-80% (164, 204) y 56-160% (168), por lo general se acepta entre 80-99% (134, 142, 168, 191, 204, 207). Para el NZ se han reportado valores entre 53-94%, esto indica que existe una variación interindividual; frecuentemente se habla de entre 75-95% (139, 165, 211). La biodisponibilidad después de una administración rectal es aproximadamente 79% (211).

Existe la posibilidad de efecto del primer paso, en monos (191, 204) y en ratas (207).

En el aspecto de la bioequivalencia de los productos comerciales, de Boer y col. 1978 (195), hacen referencia a este respecto, donde comparan 2 marcas comerciales de tabletas, con 5 mg. de NZ cada una, Mogadon y Sameko en voluntarios. La preparación -- Sameko se absorbe más rápidamente que las tabletas de Mogadon. Después la concentración en plasma decae mono-exponencialmente en ambas preparaciones, pero en sí, las diferencias entre ellas no son significativas.

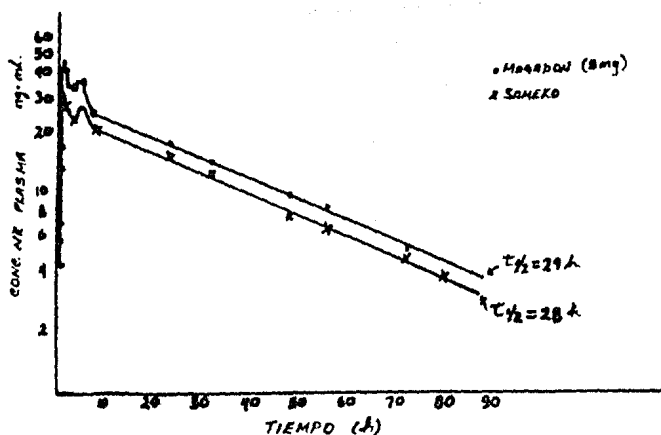


Fig. I. Curvas de Concentración de NZ en plasma en voluntarios sanos después de la administración de tableta Mogadon y tableta Sameko.

El CZ y NZ son completamente absorbidos (139, 142, 168, 174, 178, 191, 211). El tiempo necesario (t_{\max}) para alcanzar las máximas concentraciones sanguíneas (C_{\max}) después de la administración del fármaco. Se han reportado los siguientes valores para C_{\max} en el caso de CZ se encuentran entre 1-3 h. (134, 142, 166, 178), algunos autores reportan valores de 4-6 h. y en pocos casos se han obtenido t_{\max} de 8 h. (126, 178). El NZ tiene una $k_a = 2.16 \text{ h}^{-1}$ y el t_{\max} es de 1-3 h. (167, 188), en algunos estudios, han reportado valores de 0.5 h-4 h. (165, 185, 211).

La absorción parece ser un poco más rápida en pacientes -- que en voluntarios sanos, aunque esta diferencia no es significativa.

La edad ejerce gran influencia sobre la absorción, los niveles y el tiempo de vida media ($t_{1/2}$) varían con el individuo (134, 139, 184, 185). En los niños recién nacidos y hasta aproximadamente 10 años de edad, los niveles son considerablemente bajos, además absorben y eliminan rápidamente el fármaco, por esta razón, se su--

giere que la dosificación diaria sea dividida en 3-4 administraciones (142, 197).

El sexo no afecta a la absorción de ambos compuestos y no existen reportes que digan lo contrario a lo reportado por --- Salem y col. 1982 (215, 216).

Se encontró relación entre la dosis y los niveles plasmáticos (134, 142, 178, 197, 204). Sin embargo, existe un reporte de Miura, 1979 (198), en el que menciona que no hay correlación entre la dosis y el nivel en plasma. Mientras que Curry, 1977 --- (184) no encontró diferencias significativas.

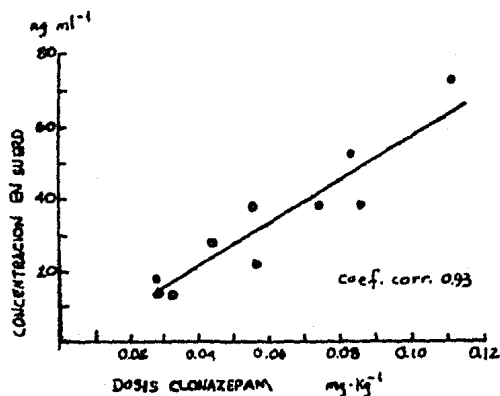


FIG. IIa. Relación entre la concentración de suero (ng·ml⁻¹) y la dosis (mg·Kg⁻¹) en 10 niños. Dreifuss y col.1975 (169)

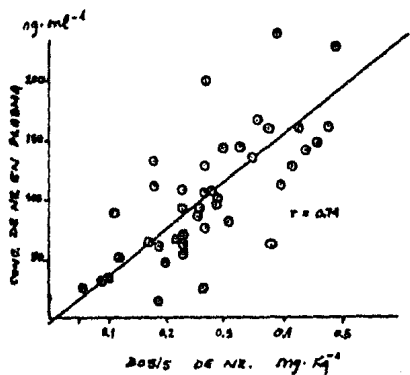


FIG. IIb. Correlación entre la dosis diaria y la concentración en plasma de NZ en niños epilépticos durante tratamiento continuo. Kangas y col.1979 (197).

Se ha podido establecer un ajuste racional en la dosificación en base a las concentraciones sanguíneas del fármaco, puesto que existe información concerniente a la relación entre la concentración sanguínea en el estado estacionario (C_{EE}) y la dosis - (D) (134).

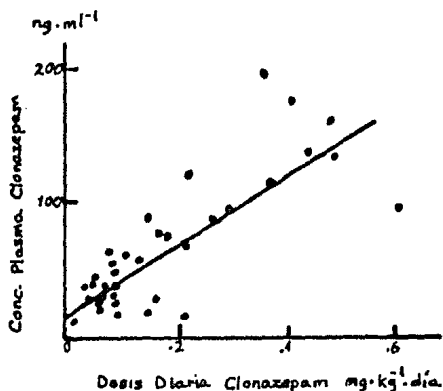


FIG. III. Relación entre los niveles plasmáticos de CZ en el estado estacionario y la dosis del fármaco en el paciente. Eadie y Tyrer 1980 (134)

El tamaño de la dosis varía, depende de la edad, tolerancia, respuesta clínica, pero por lo general, se acepta que la dosis terapéutica para CZ sea de 1-2 mg. diarios y para NZ 3-5 mg. al día. Si el tratamiento es crónico, se recomienda una dosificación 0.1-0.3 mg. Kg⁻¹ diario o 10 mg. (139, 169, 172, 178, 204, 211, 216).

La biodisponibilidad de la formulación oral se calcula como la proporción del Area Bajo la Curva. (ABC) después de administración oral e i.v. (191). En la figura IV se muestra una relación lineal entre ABC vs. Dosis con un coeficiente de correlación $r^2=0.94$, esto sugiere un rango de dosis entre 400-1800 ug Kg⁻¹ (191).

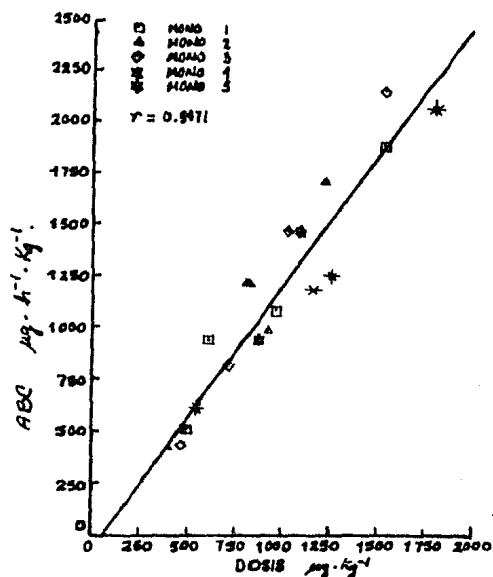


FIG. IV. ABC vs. Dosis, trae una infusión en monos. Lai y Levy, 1978. (191).

El curso temporal de los niveles del fármaco en plasma fluctúan en una administración oral, ya sea en dosis única o múltiple. En dosis única: En NZ, el t_{max} se alcanza a las 2 h. con una C_{max} de 84 ng ml^{-1} , empieza a bajar después de un $t_{1/2} = 24 \text{ h.}$ para jóvenes, en el caso de pacientes geriátricos este valor se prolonga. El CZ llega a un máximo a las 3 h., empieza a decrecer después de 24-36 h. (165). En dosis repetidas: El NZ alcanza el estado estacionario (EE), después de 3-5 días con una concentración de 57 ng ml^{-1} en voluntarios sanos jóvenes (21-38 años); mientras que en pacientes geriátricos (65-90 años) el nivel en el EE es de 45 ng ml^{-1} y se obtiene a los 7.5 días (134, 165, 185, 197). Para el CZ se alcanzará el EE entre los 5-8 días (134). No se encontraron niveles en plasma de los metabolitos, aún cuando los niveles de CZ estuvieron entre $20-49 \text{ ng ml}^{-1}$.

Sjo y col., (171) encontraron que el pico de concentración del metabolito fue muy parecido a la concentración del compuesto inalterado.

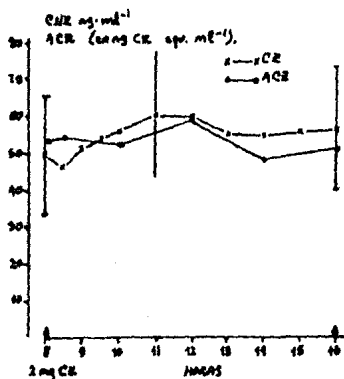


FIG. V. Variación de los niveles en plasma de Clonazepan -- (CZ) y su metabolito 7 amino -- (7A-CZ), en un intervalo de 8 h. Sjo y col 1975 (171).

Se ha reportado que los niveles terapéuticos para dosis entre 2-6 mg. se alcanzan $13-90 \text{ ng ml}^{-1}$ (141, 168, 171, 173, 174, 178) en monoterapia con CZ y en terapia combinada, los niveles fluctúan entre $16-72 \text{ ng ml}^{-1}$ (182). Dreifuss, F.E. y Sato, S. -- (1982) (142) reportan que no hay correlación entre los niveles -- plasmáticos y la eficacia antiepiléptica del CZ; sin embargo, el rango de los niveles coincide con un control excelente del ataque (163, 169, 182).

T A B L A I

DOSIS UNICA:	NIVELES EN PLASMA		
	i.v.	1.5 mg.	13.4 ng ml^{-1}
oral	1.5 mg.	10 ng ml^{-1}	personas normales
oral	2.0 mg.	16.8 ng ml^{-1}	personas normales
oral	2.0 mg.	13 ng ml^{-1}	personas normales
DOSIS MULTIPLE:			
oral	1.0 mg.	8.8 ng ml^{-1}	personas normales
oral	2.2 mg.	33.3 ng ml^{-1}	n i ñ o s
oral	6.0 mg.	50.0 ng ml^{-1}	epilépticos

Los niveles en NZ son diferentes a los de CZ, esto se debe a la disposición que existe de parte de las personas involucradas en el estudio, por ejemplo: los pacientes geriátricos son más sensibles al fármaco, debido a esto, se recomienda que la dosis para ellos no exceda de 5 mg. (139, 177, 189). Los valores de los niveles se resumen en la siguiente tabla (134, 139, 165, - 185).

T A B L A II

DOSIS UNICA:	VIA ADM.	DOSIS (mg)	C máx (ng.ml ⁻¹)	C _{EE} (ng.ml ⁻¹)
S U J E T O				
JOVEN	Oral	5	35-47	42
	Oral	10	83-84	83
ANCIANO	Oral	5	22	
NINO EPILEPTICO	Oral	10	114	
JOVEN	i.v.	10		
<u>DOSIS MULTIPLE:</u>				
JOVEN	Oral	5x14 días	39.9	59.7
ANCIANO	Oral	5x2 meses	21.8	59.8

Kangas y col. (1979)(197) en su estudio reportan que no se correlacionó el nivel plasmático con la respuesta terapéutica, pero aún así niveles arriba de 200 ng ml⁻¹ llegan a causar efectos colaterales y tóxicos.

Si se sobrepasa el rango de niveles terapéuticos, puede llegar a ser tan alta la concentración del fármaco en sangre que se desarrollarían efectos tóxicos (204). Niveles altos de CZ o sus metabolitos se asocian con severa ataxia (178).

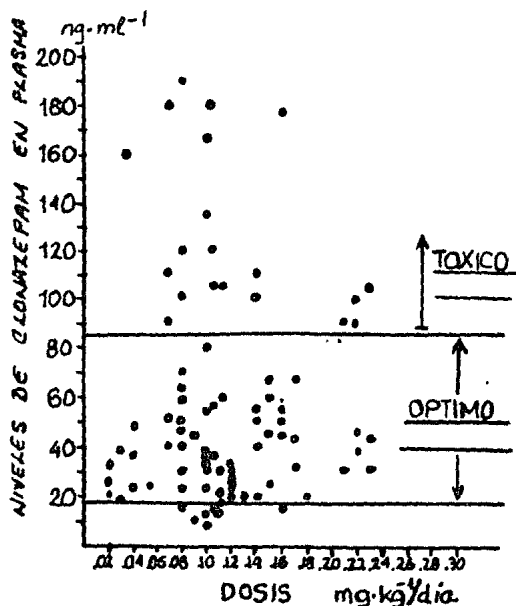


FIG. VI. Representación gráfica de los niveles y la dosis en un tratamiento crónico con CZ. Muestra el rango óptimo de acción y el rango tóxico. Morselli, P.L. 1977 (178).

T A B L A III

Concentración en Suero g l^{-1} de CZ.	Interpretación Clínica
0 - 15	Subterapéutico
15 - 30	Mínimo Efecto Terapéutico.
30 - 60	Efecto Terapéutico.
60 - 80	Máximo Efecto Terapéutico.
80	Posible Toxicidad.

Con respecto al NZ, altas dosis afectan sobre todo a los ancianos. Evans y Jarvis (1972)(162) reportan síndrome caracterizado con confusión mental, desorientación, somnolencia (139, 197).

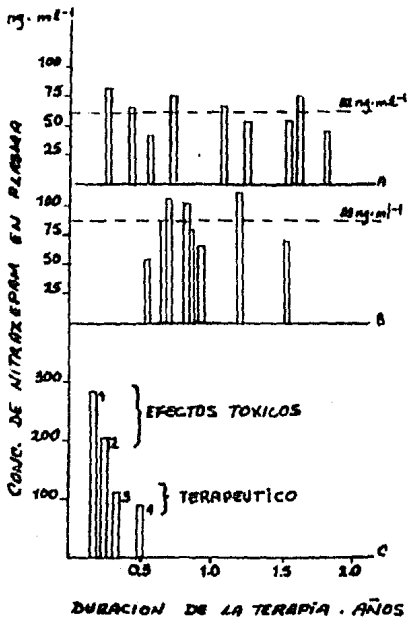


FIG. VII. Concentración en plasma del NZ en niños epilépticos durante tratamiento continuo. A: niños 6-8 años, reciben -- 3.75 mg/día, CEE=62 ng ml⁻¹; --- B: niños 8-9 años, reciben -- 12.5 mg/día, CEE=88 ng ml⁻¹; --- C: un ejemplo del nivel terapéutico y tóxico en niños de 1-1.5 años, las dosis de NZ fueron: -- 1= 4.5 mg/día; 2= 3.75 mg/día; - 3= 3.0 mg/día (2.5 h después de la dosis anterior) y 4= 3.0 mg/día (8.5 h después de la dosis anterior). Kangas y col. 1979 -- (197).

El curso temporal de la concentración plasmática (C_p) -- contra el tiempo (t) para NZ y CZ se describe en términos de un Modelo Abierto de Dos Compartimientos (MADC) en humanos y en animales, independientemente de la ruta de administración. A este respecto parece que existe un acuerdo entre los diferentes autores (139, 165, 168, 183, 197, 211).

En la curva concentración plasmática (C_p) contra el tiempo (t). (C_p vs. t), muestra la fase de absorción seguida por el decrecimiento rápido de la C_p entre los 2-4 h. después de haber sido administrado el fármaco. Esta situación se presenta tanto en voluntarios sanos con dosis únicas (168, 183, 212), como en tratamiento crónico (134, 165, 170).

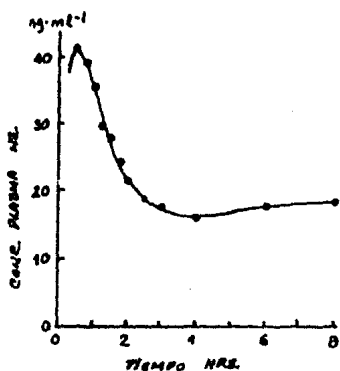


FIG. VIII. Representación gráfica de la concentración plasmática de NZ vs. t, después de una administración oral de 5 mg. de dosis. Breimer y col. 1977 (183)

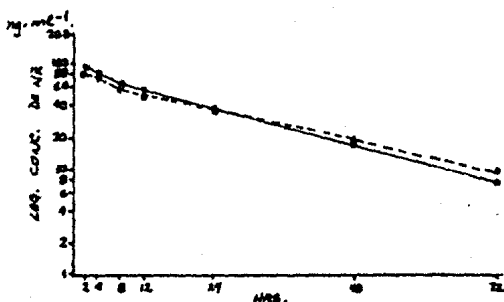


FIG. IX. Concentración de NZ en plasma, después de una sola dosis de 10 mg. administrados oralmente en 2 tabletas (0---0) o disueltos en 2 ml. de glicérolfor---mol para administración i.v. (●---●). Rieder, J. 1973 (165).

En el NZ se observa un segundo incremento en la C_p entre las 4-8 h después de una administración oral y para el i.v. ocurre un poco antes. El decremento subsecuente de la C_p lo hace en forma exponencial, lo que indica un proceso eliminación de primer orden (211).

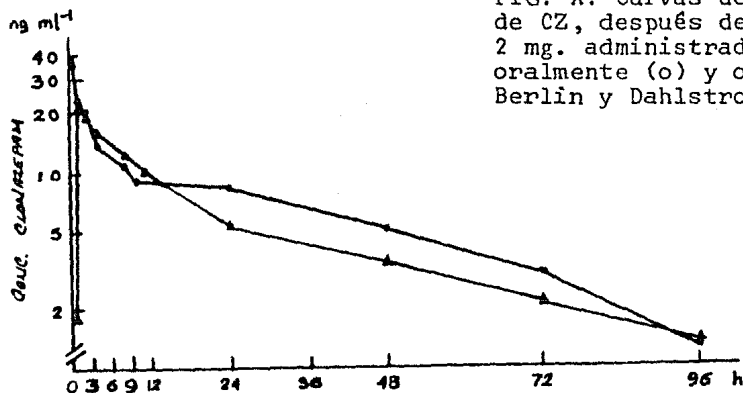


FIG. X. Curvas de concentración de CZ, después de una dosis de 2 mg. administrados i.v. (○) y oralmente (△) y oralmente (□).- Berlin y Dahlstrom, 1975 (168).

La presencia del segundo pico se explica con la ingestión de alimentos (3 h después de haberse administrado el fármaco) (139, 211). Este segundo aumento en la C_p se ha observado ocurre para el Diazepam (DZ); recientemente se demostró que se asocia con un cambio en la fracción libre del DZ (227). Los niveles de los ácidos grasos decrecen después de comer y la bilis excretada durante la digestión solubiliza el fármaco no absorbido, estos hechos son los responsables de la variación en la concentración del DZ (211).

No es descabellado el especular, que el mismo mecanismo sea la causa principal de la aparición de un segundo pico para el NZ. Este fenómeno también se ha explicado por la consiguiente circulación, enterohepática del NZ, aunque se carece de datos de excreción por bilis en humanos (183). Esta última hipótesis no la confirmó Kangas y col. (197), ya que en su estudio no encontraron este segundo pico, debido a que sus pacientes no comieron o ingirieron comida ligera.

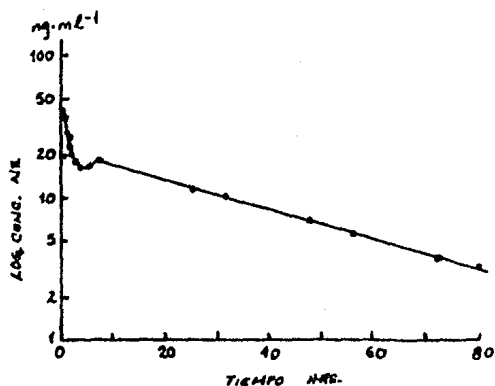


FIG. XI. Se gráfica el log. de la concentración en plasma (C_p) vs. tiempo (t). En esta gráfica se observa claramente el segundo incremento que presenta NZ, con el subsecuente decremento de la $-C_p$. Breimer y col 1977 (183).

Jochensen y col. (211) llevaron a cabo un estudio en voluntarios sanos sobre la farmacocinética del NZ en administración i.v. oral y rectal. La gráfica obtenida para estas 3 vías se muestra en la FIG. XII.

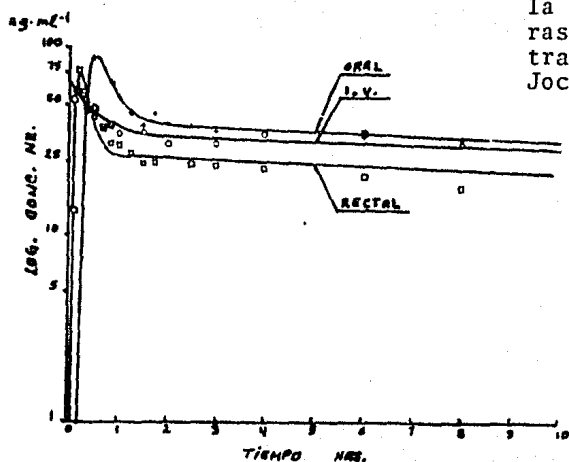


FIG. XII. Gráfica que muestra la C_p de NZ durante las primeras 8 h después de las administraciones i.v., oral y rectal. Jochensen y col. 1982. (211).

Existen cambios farmacocinéticos dependientes de la edad y/o daños, la absorción del NZ decrece claramente, se observa en el pico de concentración que está más abajo.

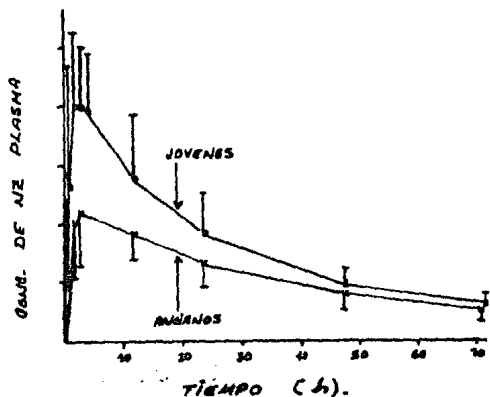


FIG. XIII. Se presenta la C_p de NZ después de una dosis única de 5 mg. en pacientes ancianos y jóvenes voluntarios sanos. Kangas y col. 1979 (197).

Los niveles de CZ disminuyen entre 19-37% más abajo del EE. alcanzado, con la administración de carbamazepina (CBZ) (181, 194, 203, 208) Lai y Levy confirman este hecho mediante estudios de administración concomitante CZ - CBZ en monos (181) y posteriormente en humanos (194). No existe evidencia de una dependencia enzimática para inducción o inhibición del NZ y CZ, por esta razón, estos compuestos no inducen su propio metabolismo (139, 181, 197, 208), por lo tanto, el fenómeno anterior se atribuye a que la CBZ si induce su propio metabolismo (39, 170), ésta inducción metabólica no solo se presenta cuando se administran varias dosis del fármaco, sino que se ha observado que CBZ es capaz de inducir el metabolismo de varios fármacos cuando se coadministra con otro, como es el caso de CZ (203). En esta situación CBZ actúa como agente inductor y CZ como agente inducido (203). Una situación parecida sucede con la administración concomitante de Fenitofina (DPH), fenobarbital (PB) (172, 182).

El curso temporal de los niveles en plasma de CZ se puede dividir en 3 fases: la administración de CZ alcanza el EE a -

los 7 días con una $C_{EE} = 4-7 \text{ ng ml}^{-1}$. Posteriormente con la adición de CBZ los niveles de CZ decaen exponencialmente entre 5-15 días a una $C_{EE} = 2.5-4 \text{ ng ml}^{-1}$. Al término de la administración -- tanto de CZ como de CBZ, los niveles decaen hasta el día 32 para humanos, como se muestra en la FIGURA XIV. En la FIGURA XV, para monos se observa algo similar pero en un período más corto.

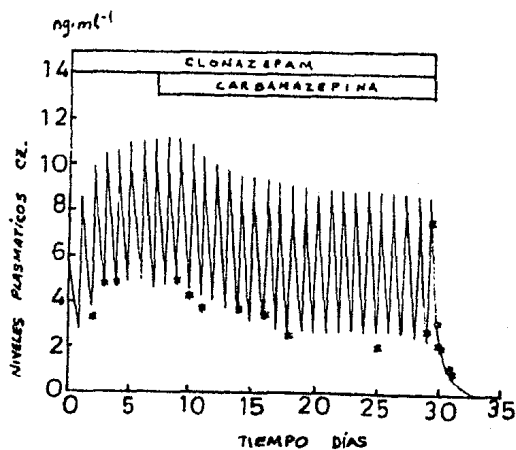


FIG. XIV. Niveles de CZ (1 mg diario), se administró durante 29 días y CBZ (200 mg diarios) de los días 8 al 29, -- Lai, Levy y Cutter 1978 (194)

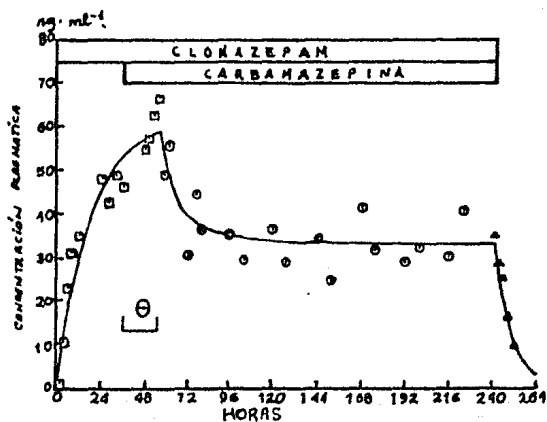


FIG. XV. Gráfica que se obtiene del estudio en monos al -- tratarlos crónicamente con administración i.v. CZ-CBZ. Lai y Levy 1979 (203).

El $t_{1/2}$ del CZ se reporta dentro del rango de 18-40 h después de una administración oral única o voluntarios (131, 141, 168, 171, 173, 178, 191); para una administración i.v., el rango varía entre 24-60 h (126, 168, 170, 181, 204, 212). En dosis oral múltiples el rango es más limitado; para niños entre 22-33 h (169, 174, 204), y en adultos el $t_{1/2}$ en el EE es de 31-42 h (168, 171, 204), mientras que en valores para animales como el mono, perro son mucho menores (3-9 h) (170, 181, 203). El $t_{1/2}$ se ve afectado por la administración concomitante de CZ con otro anticonvulsivante, produce un incremento en la desaparición de CZ en plasma cuando se administra PB, DPH o CBZ (178, 181, 182, 194, 203). Para ejemplificar este hecho, podemos citar a Lay y Levy (194, 203) quienes reportan valores de $t_{1/2}$ en monos y hombre; en la tabla se muestran estos valores de $t_{1/2}$.

T A B L A IV

 $t_{1/2}$ h

	CZ	CZ INDUCIDO	7-A-CZ
HOMBRE	32.1	22.5	----
MONO	9.0	7.8	2.2

Se presenta variabilidad intrasujeto en el $t_{1/2}$ en monos, pero en el hombre es raro.

Con respecto al $t_{1/2}$ para el NZ varía según la vía de administración y el tipo de persona involucrada en el estudio, ya sea joven, voluntario, anciano o pacientes. En general el rango promedio se encuentra entre 20-30 h. El $t_{1/2}$ para el i.v. de 21.1 h, para la vía oral de 25.1 h y rectal de 33.1 h con dosis de 10 mg. (165, 211). Se ha visto que para dosis única (i.v. u oral) existe una variabilidad en el $t_{1/2}$ y el tamaño de la dosis:

T A B L A V.

DOSIS UNICA:		t 1/2 h	OBSERVACIONES
i.v.	1.5 mg.	30.5 - 40.3	9 mg. oral 26.8-32.5 h
oral	1.5 mg.	26.5 - 49.2	tratamiento crónico.
oral	2.0 mg.	18.7 - 39.0	oral 32-42 h. i.v. 22-33 h.

Entre más alta sea la dosis, el rango de vida es corto y en tratamiento crónico el t 1/2 es similar al t 1/2 que presenta la administración con dosis única, esto último se puede relacionar por la falta de inducción enzimática.

El t 1/2 en ancianos es más largo que en jóvenes (39.6 vs. 24.2 h)(126, 142, 164, 165, 168, 169, 185, 197, 218).

El volumen de distribución (Vd) del CZ y NZ son independientes hasta cierto punto del tipo de vía de administración que se utilice.

Los valores reportados para este parámetro caen dentro del rango de 1.5 - 6.2 L KG⁻¹, después de una administración i.v. u oral (126, 142, 168, 170, 172, 178, 191, 194, 204). En jóvenes es ligeramente menor (2.4 L Kg⁻¹) que en ancianos (4.8 L Kg⁻¹)(134, 139, 166, 185, 197, 218).

La depuración (Cl) corporal reportada tanto para CZ como para NZ varía entre 0.01-0.09 L h⁻¹ Kg⁻¹ para dosis únicas, mientras que para tratamiento crónico los valores son mayores con respecto a los obtenidos con dosis únicas (0.060-0.320 L h⁻¹ Kg⁻¹)(134, 139, 170, 185, 191, 197, 210). La Cl varía ligeramente entre jóvenes y ancianos en el caso del NZ, los valores reportados son: para jóvenes 4.1 L h⁻¹ y para ancianos 4.7 L h⁻¹ (139, 185, 197). En tanto que para animales (como los monos) los valores de la Cl son mucho mayores que en humanos (0.78-0.96 para CZ y 0.83 para 7A-CZ)(181).

Durante el tratamiento crónico, con CZ y CEZ la inducción metabólica producida por éste último, propicia un cambio en el Vd, dicho cambio origina un aumento en la C1 (203).

La constante de eliminación (k_e) describe un proceso de - primera orden (168, 204). Los valores de k_e para un MADC es 0.034 h^{-1} , (eliminación lenta)(134, 165). Los valores reportados de k_e para la administración de una sola dosis:

T A B L A VI

	$k_e \text{ (h}^{-1}\text{)}$	Ref.
CZ	0.016 - 0.037	204
NZ Jóvenes	0.0257	
Ancianos	0.0198	185

4. 6.2 DISTRIBUCION.

El CZ y NZ son rápidamente distribuidos por su alta solubilidad en lípidos (126, 142, 196, 212), en comparación con otras benzodiazepinas (BDZ)(170). Por su carácter lipofílico penetran - por difusión pasiva (188) a glóbulos rojos, barrera hematoencefálica, placenta humana y otros órganos para distribuirse más o menos de manera homogénea, aunque se ha visto ligeras diferencias (179, 187, 205, 213, 214).

Se llevó a cabo un estudio para determinar la distribución de NZ y CZ en los diferentes tejidos, encontrándose altas concentraciones en riñón e hígado, seguida de bazo, corazón, pulmón, estómago, intestino y vesícula (134, 166, 170, 190). Ambos compuestos se distribuyen rápidamente a estos órganos con un t_{max} de dis-

tribución igual a 15 minutos, después de la administración.

Se ha establecido una correlación entre la afinidad de unión y el carácter lipofílico; por cromatografía en capa fina se determinó la constante de afinidad de unión (k_i) para el NZ, reportándose un valor para esta $k_i = 13,6$ nM. (210, 217). El CZ y NZ se unen a proteínas plasmáticas en proporción considerable, pero en menor grado que DZ (98%)(210, 211). Sin embargo, Mullert y -- Wollert, 1973 (175), reportan que NZ y CZ tienen baja afinidad para unirse a albumina sérica. los valores reportados para unión a proteínas varía según el autor, pero en general se acepta de un 80 - 88% para NZ, en adulto y recién nacidos (165, 187, 197) y en el caso de CZ se reportan valores de 47% y 82% (139, 226).

El grado de unión a proteínas "in vitro" es consistente en humanos, sin embargo, no se ha determinado claramente la influencia que presenta la edad, o los estados patológicos sobre la -- unión del NZ a proteínas plasmáticas (197); el grado de unión en humanos es mayor que en animales (174). La albúmina es la principal proteína de unión de varios fármacos y sus metabolitos en el sistema circulatorio, con un solo grupo de sitios enlazantes. La unión de estas BDZ a albúmina de suero humano (ASH) es en proporción 1:1 (175, 176). El NZ y CZ tienen diferentes sitios de unión al de bilirrubina, debido a ésto, no existe interacción entre ellos a concentraciones por debajo de 150 μ M. (176).

El equilibrio entre ASH y el fármaco se alcanza rápidamente. Se ha reportado que con la administración concomitante CZ-CBZ a pacientes, puede presentarse un desplazamiento de los sitios de unión de CZ, pero lo reportes de Lai y Levy, 1978, 1979, 1980 (194, 203, 208) demuestran que el curso temporal observado, no fué compatible con el desplazamiento, la fracción libre de CZ fué constante ($\alpha = 0.53$) y no se modificó con la administración de CBZ.

La fracción libre del fármaco es un parámetro muy importante, nos da información de la fracción farmacológicamente activa. La cuantificación de la fracción libre tanto de NZ como de CZ, se puede hacer por medio de diálisis o ultracentrifugación -- (187, 196, 211, 214). El porcentaje de la fracción libre para NZ a diferentes concentraciones se ha demostrado "in vitro" que está entre 13.2- 14.2% (139, 166). Hallazgos similares se encontraron en voluntarios sanos de 12 - 13% (196, 218) y en ancianos 13.9% - (218). Jochemsen y col.1982 (211) reportan que el fármaco cuando se administra i.v. y oralmente no hay diferencia en la fracción libre, además ésta fué independientemente de la concentración total en plasma.

La alta unión a proteínas y la solubilidad son los responsables de que el fármaco se distribuya en pequeñas cantidades en los compartimentos líquidos del cuerpo (139). Se ha visto que las concentraciones en saliva y en líquido cefalorraquídeo (LCR) pueden reflejar la concentración del fármaco no unido a proteína (libre) en suero o plasma (187, 188, 196, 213).

Si se compara la solubilidad en lípidos del CZ, NZ y DZ; el DZ es el más soluble, le sigue CZ y luego NZ, por lo tanto, es posible que el NZ no penetre a través de las barreras lipídicas - tan fácil y rápidamente como DZ o CZ; debido a éstos, presenta -- una tendencia por parte del NZ a acumularse en LCR. Existe una -- rápida recaptación inicial en cerebro; la dependencia del tiempo en la relación LCR/plasma, indica que otros factores involucrados en la unión a proteínas determinan el equilibrio de NZ entre LCR y el plasma; las observaciones sugieren un lento equilibrio entre el fármaco libre en cerebro y LCR. Las dosis repetidas originan acumulación en el cuerpo (187), la concentración de NZ en LCR es de 2 ng ml^{-1} después de dosis oral de 5 mg. Cabe señalar que la capacidad de enlazamiento de NZ a proteína plasmática no se puede determinar con la simple medición de las concentraciones en LCR, después de una dosis única como se estableció para CBZ (188). Una

situación análoga ocurre en la relación saliva/suero. Sin embargo, las concentraciones salivares fueron más bajas y no reflejaron la fracción libre en suero (196). La concentración de NZ en LCR es de 8.0-15.6% de la concentración en suero con un promedio de 9.7% (187, 188, 213).

$R = \text{SALIVA/PLASMA}$

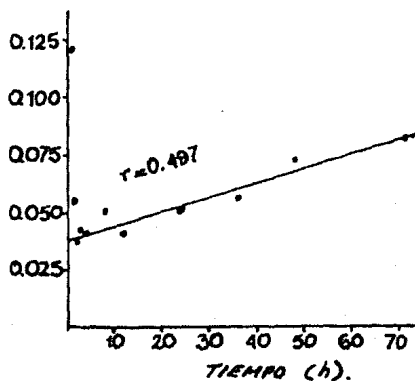


FIG. XVI. Gráfica de la relación saliva/plasma, -- con respecto al tiempo. -- Kangas y col.1979 (196).

NITRAZEPAM, EN LCR

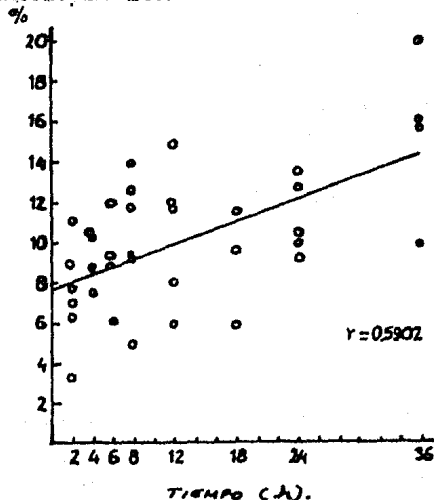
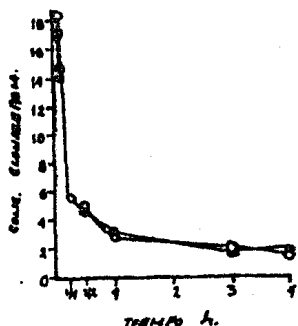


FIG. XVII. Gráfica de la relación NZ en LCR/plasma, después de una dosis oral única de 5 mg. Kangas y col 1977 (188).

La concentración de NZ en saliva, fué relativamente baja con respecto a la fracción libre en suero, ésto puede explicarse por una absorción pobre o por factores de disposición desconocidos, por ésta razón, los valores clínicos de análisis de concentración salival se han descuidado. Las concentraciones de NZ en saliva, no se afectan por el pH o por estimulación salival (196). La concentración de CZ libre en LCR fue de 6-12% (186).

FIG.XVIII. Concentración de la fracción libre de CZ en suero y LCR después de la administración i.v. de 4 mg. Parry 1977 (186).



El CZ y NZ penetran a eritrocitos. Hewick y Shaw 1978 ---- (190), reportan la relación eritrocito/plasma = 0.6-07 en ratas.

La permeabilidad del fármaco a barrera hematoencefálica, es de gran importancia, sobre todo en tratamientos cortos para la efectividad terapéutica (186, 205, 213).

La relación cerebro plasma reportada es de 0.7 (190), en ratas.

La concentración máxima en cerebro se alcanzó a los 6 min. para CZ, seguida este máximo de una disminución lenta; una hora -- después, se encuentran valores de un 78% de la concentración inicial (213).

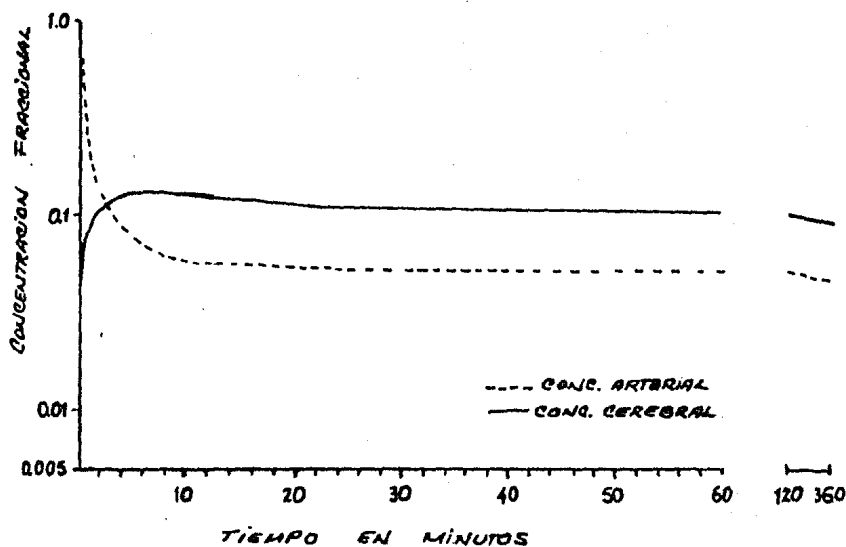


FIG.XIX. Gráfica de las concentraciones arterial y cerebral de CZ después de administración i.v. rápida. Paulson y col. 1982 (213)

Se ha observado que en pacientes geriátricos, la concentración de NZ aumenta esto sucede con animales de experimentación y se propone que puede ser debido a cambios en la distribución (190).

Parece ser que la distribución del CZ en materia blanca y gris no se distribuye homogéneamente, a éste respecto muchos -- autores sugieren que la concentración de CZ en materia gris sea -- menor que en materia blanca; otros reportan en la materia gris, -- probablemente determine el efecto antiepiléptico (205, 213).

El flujo sanguíneo dentro de la materia gris es de $0.8 \text{ ml. gm}^{-1} \text{ min}^{-1}$, después de una hora, la concentración en materia gris fué del 42% del valor máximo (205, 213).

El NZ al igual que CZ atraviezan rápidamente la barrera placentaria desde las primeras etapas del embarazo. Estudios de Kangas y col. (187) y Kanto (214) mostraron el curso de estos fármacos a través de la placenta humana. Al inicio del embarazo, la concentración de NZ en la circulación umbilical (CU) y fluido --

amniótico (FA) fueron significativamente bajos en comparación con el plasma materno, pero al final del embarazo existió un equilibrio entre tejidos fetales y maternos (166, 187).

La relación feto/madre fué: 0.6 y 0.9 al principio y al final del embarazo respectivamente.

Se encontró en sangre materno y del feto (14-17 sem) bajas concentraciones de 9.6 - 15.6% en 10 mujeres al final del embarazo y 8.6 - 14.1% en 10 recién nacidos (134, 139, 187).

La fracción libre fué semejante tanto en el feto como en la madre.

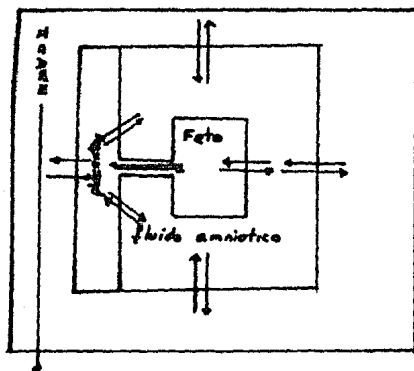


FIG. XX . Distribución de NZ y CZ en feto y madre, Kanto 1982 - (214).

Rieder y Wendt, 1973 (166) reportan que la excreción de NZ en leche materna es despreciable, lo que sugiere que es poco probable que pequeñas cantidades del fármaco puedan producir efectos tóxicos o farmacológicos en el niño. Otros autores encuentran en leche materna concentraciones del 50% del plasma (134). Posteriormente, se reportó niveles plasmáticos de 40 - 180 ng/ml.

4.6.3. METABOLISMO Y ELIMINACION.

El NZ y CZ se eliminan principalmente por biotransformación (171). Estos compuestos tienen como principal ruta de excre

ción la orina en el caso de humanos (131, 139), mientras que en ratas, la excreción es fecal, y así como ciclización enterohepática de los metabolitos biliares (139), la forma inalterada de NZ y CZ aparecen en orina a los 24 h. < 1% de la dosis administrada, tanto en personas normales con dosis únicas (126, 134, 139, 142, 164, 171, 172, 174, 202), como en pacientes epilépticos durante tratamiento crónico (171, 174). Morselli (178) reporta valores entre 1-4%.

Después de una administración oral a voluntarios de una dosis de 5 mg. de NZ o CZ marcado, el 45-65% de la radioactividad se recupera en orina al 7o. día (139, 166, 174, 202); con dosis de 10 mg. administrado por vía oral e i.v., se observó un recobro del 71% y 93% respectivamente de la dosis (139, 166), y en pacientes epilépticos con dosis diaria de 6 mg. alcanzan el EE a las 24 h. con una excreción urinaria de 5-20% de la dosis, (171, 174, 209). Por heces se excreta del 14-20% y de 8-13% oral e i.v. respectivamente. Esto parece ser material no absorbido, debido a que no se ha mencionado posibilidad de excreción biliar (202) en humanos, en tanto a ratas sí se observó una excreción de metabolitos libres y conjugados en bilis (193).

Las principales vías metabólicas del NZ y CZ en el hombre son la reducción y posteriormente la acetilación del grupo 7-Nitro; los metabolitos más importantes son 7-amino (7-AM) y 7-acetamido (7ACT) (171, 191, 201, 202).

Existen otras vías como la hidroxilación de los 3 compuestos (NZ o CZ, 7-AM, 7-ACT), obteniéndose los 3 hidroxiderivados (3-OH) y sus conjugados O-glucurónidos y sulfatos (164, 174) Una vía metabólica secundaria involucra la formación de benzofenonas, mediante la ruptura del anillo de BDZ, obteniéndose al 2-amino-5-nitrobenzofenona y sus compuestos hidroxilados; en el caso del hombre, se forma 2-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzofenona (139, 166)

La microflora intestinal y enzimas intestinales, así como las enzimas hepáticas juegan un papel muy importante en el --

primer paso metabólico, mientras que la acetilación e hidroxilación, se llevan a cabo en hígado (139, 163, 179, 180, 191, 192, 199, 200, 207).

El grado de reducción de NZ en estudios "in vitro" e "in vivo" en ratas, se correlaciona con la actividad de nitroreductasa del hígado que fué independiente del estado de la microflora intestinal. Las enzimas que participan en el metabolismo son aparentemente no inducibles (201, 202).

FIG. XXI . Vía Metabólica de Clonazepam. 1.Clonazepam; 2.7-amino-clonazepam; 3.7-acetamidoclonazepam; 4.3-hidroxiclonazepam; - 5.3-hidroxi-7-amino-clonazepam; 6.metabolico fenólico de 7-amino-clonozepam.7.3-hidroxi-7-acetamidoclonazepam. Eadie y Tyrer,1980 (134).

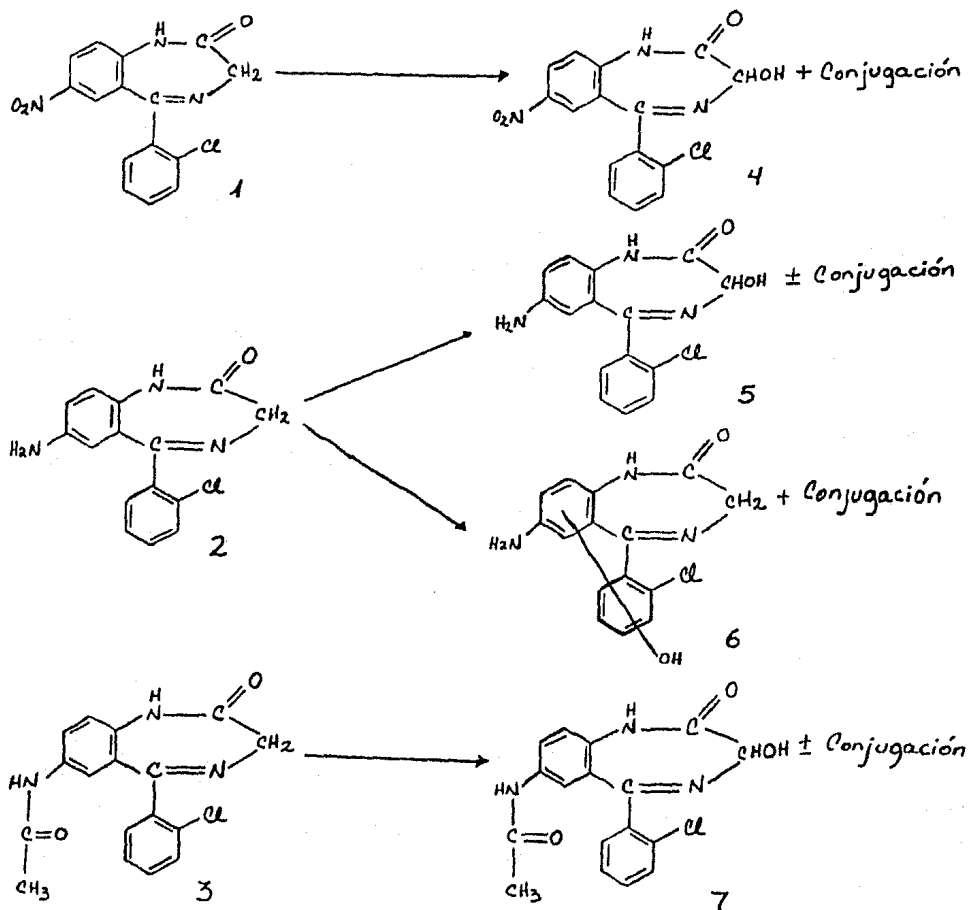
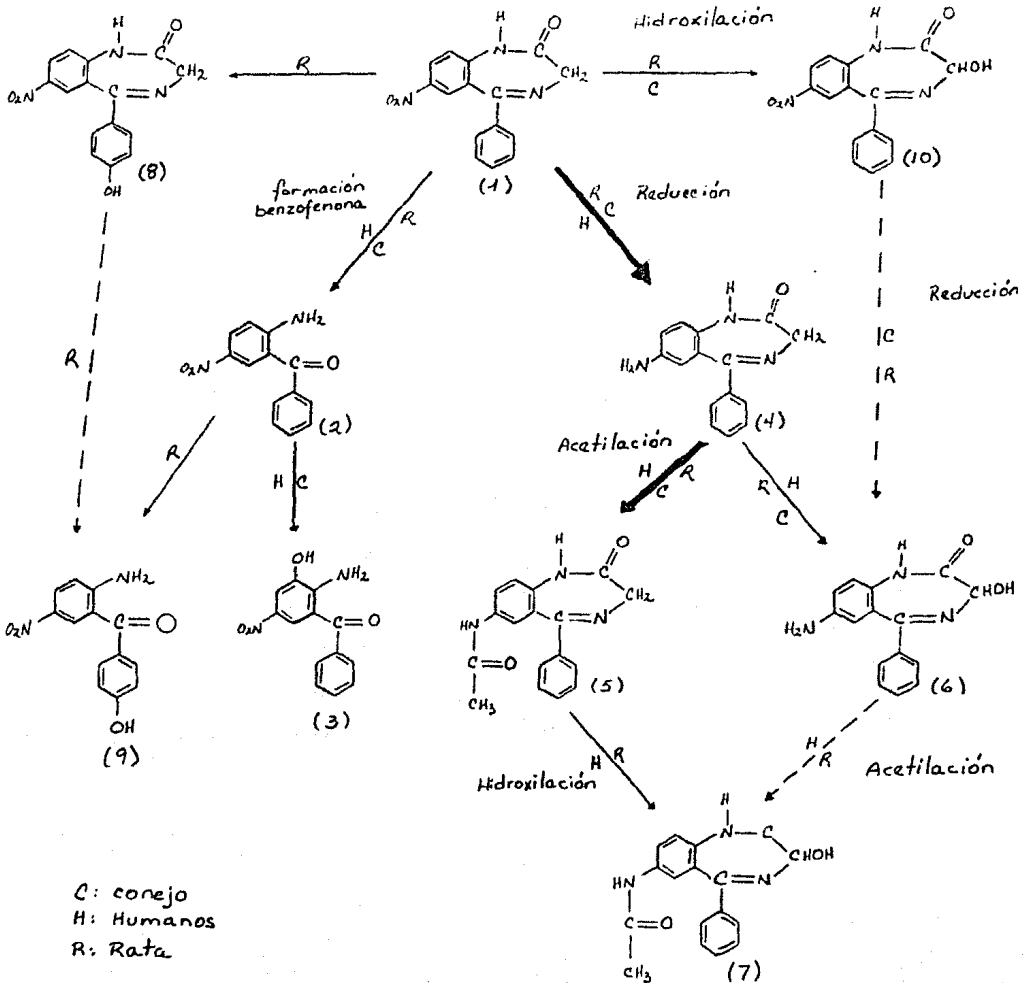


FIG. XXII . Biotransformación de Nitrazepam en humanos, rata y conejo. 1. Nitrazepam; 2. 2-amino-5-nitrobenzofenona; 3. 2-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzofenona; 4. 7-aminonitrazepam; 5. 7-acetamidonitrazepam; 6. 4'-hidroxinitrazepam; 7. 2-amino-4'-hidroxi-5-nitrobenzofenona; 8. 3-hidroxinitrazepam; 9. 2-amino-3-hidroxi-5-nitrobenzofenona; 10. 3-hidroxinitrazepam. Baruzzi y col. 1982 (139).



Como ya se mencionó, la nitroreducción en mamíferos ocurre en el intestino por bacterias y varias nitroreductasas del tejido. Las enzimas que metabolizan el fármaco se sabe que tienen gran afinidad por moléculas lipofílicas (209).

El grupo acetamido CH_3CONH confiere más lipoficidad sobre una molécula que el grupo amino NH_2 . Si NH_2 se protona a pH fisiológico, la diferencia de lipoficidad entre 7 ACT y 7AM es aún mayor. El 7-ACT pasa más fácilmente a OH que 7-AM.

El 7-AM y 7-ACT se encuentran en plasma y orina (134, --201). Estos metabolitos en su forma no conjugada se excretan entre 20-31% de la dosis en orina (139, 178, 202). Los derivados -3-OH de los compuestos se conjugan comúnmente con ácido glucurónico y se eliminan rápidamente vía riñón, detectando pequeñas cantidades en orina (134, 171). Se excreta aproximadamente 57% de los metabolitos conjugados y 43% de metabolitos libres (202).

Las cantidades excretadas de los metabolitos de NZ aparecen en las figuras a continuación:

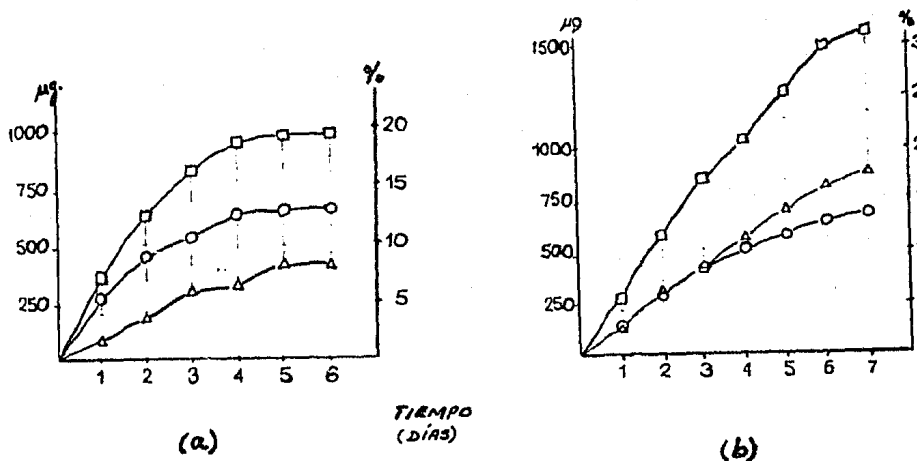


FIG. XXIII a) Excreción de 7-ACT-NZ y b) Excreción de 7-AM-NZ (mg y % de la dosis) en orina, después de una dosis de 5 mg. libre conjugado total. Kangas 1979 (202).

La siguiente tabla muestra las cantidades totales excretadas en orina de los diferentes metabolitos durante 7 días de haber colectado muestras.

T A B L A VII

	ug.Excretados	% Excretado
<u>NZ</u>		
Libre	40	0.80
Conjugado	16	0.33
Total	56	1.13
<u>7-AM-NZ</u>		
Libre	676	13.5
Conjugado	875	17.5
Total	1551	31.2
<u>7-ACT-NZ</u>		
Libre	635	12.7
Conjugado	403	8.1
Total	1038	20.8

Como se citó anteriormente, el 7-AM es el principal metabolito de CZ y NZ, y recientemente se han realizado estudios para seguir el curso farmacocinético de este compuesto. Lai, 1977 (181) y Lai y col. (199), determinaron algunos parámetros de este metabolito en monos.

El tiempo de vida media de eliminación del metabolito 7-AM, fué de 2.2 h., el volumen de distribución de 2.6 l.Kg^{-1} , ambos parámetros más pequeños que los valores del compuesto original. ($t_{1/2}$ 4.9h y V_d 3.91 Kg^{-1}) y la depuración para este mismo metabolito fué de $0.84 \text{ l h}^{-1} \text{ Kg}^{-1}$, ligeramente mayor que el compuesto original. ($Cl=0.821 \text{ h}^{-1} \text{ Kg}^{-1}$). La fracción de dosis meta-

bolizada a 7-AM fué de 0.66-0.70 (181, 199). Los niveles de 7-AM tienden a ser paralelos al compuesto original durante un tratamiento crónico (171, 174). Hasta la fecha no se han encontrado valores concernientes a unión a proteínas, relación entre tejidos y algunos otros parámetros farmacocinéticos.

Por otro lado, existe evidencia de inducción enzimática por parte del NZ y CZ en animales y humanos; pero la administración concomitante de CZ con otros antiepilépticos tales como fenobarbital, fenitofina y CBZ, producen una estimulación sobre el metabolismo del CZ. La inducción involucra este fenómeno y se plantea lo siguiente:

- a) El $t_{1/2}$ baja a dosis múltiples de administración CZ-CBZ.
- b) Las concentraciones plasmáticas también disminuyen -- con el tiempo.

Se ha comprobado que un índice de inducción es la excreción del ácido-D-glucárico. La excreción urinaria de este ácido fué de 2.3-13.2 mg. al administrar únicamente CZ y después de la administración de CBZ fué de 3.7-25.2 (194, 203). Un nuevo parámetro farmacocinético, el cual gobierna el curso temporal de la interacción es el tiempo de vida media de inducción. Se reportan valores para este parámetro entre 18-60 h en hombre y los valores para animales son más bajos, fluctúan entre 9-12 h en la etapa de preinducción. En la etapa postinducción es de 7-8 h en monos y 12.4-46.1 h en humanos (208).

El decremento de CZ por acción de CBZ, se debe a la capacidad de inducción del metabolismo de este compuesto.

4.7 EFECTOS COLATERALES.

Los efectos colaterales son frecuentes pero no severos (171). Los efectos colaterales más comunes relacionados con un tratamiento prolongado de NZ y CZ, incluyen síntomas del SNC, - tales como, depresión, somnolencia, ataxia, incoordinación (134, 139, 170, 171, 206), también se puede presentar hipersalivación, babeo, secreción bronquial. No se observaron complicaciones hepáticas y renales (142); los efectos colaterales se pueden minimizar al administrar bajas dosis del fármaco al principio del - tratamiento e incrementar lentamente la dosis (139, 170, 171). El número de efectos colaterales reportados decrecen marcadamente una vez que se ha alcanzado el EE (197). Se observó que en ancianos la sensibilidad a reacciones adversas es mayor que en los jóvenes. (139, 197).

Se ha establecido que no existe correlación entre la - dosis del fármaco y la presencia de efectos colaterales (139, - 142, 171, 174, 197, 206, 221). Sin embargo, han ocurrido efectos colaterales cuando las concentraciones en plasma rebasan -- los 100 ng ml^{-1} para CZ y 200 ng ml^{-1} de NZ (142, 197), los cuales desaparecen cuando la dosis decrece.

En una sobredosis los riesgos fatales son raros tanto para NZ como para CZ (139, 171), además no existe evidencia de que sean significativamente teratogénicos (142).

C O N C L U S I O N E S

C O N C L U S I O N E S

La aplicación de los estudios farmacocinéticos y la determinación de los niveles plasmáticos de los fármacos anticonvulsivantes son de gran importancia para un adecuado tratamiento antiepiléptico.

Al referirse a la terapia antiepiléptica debe tenerse en mente que el tratamiento de la epilepsia es crónico; que no se trata de administrar el medicamento durante el tiempo necesario - para que el mal "ceda", sino de administrarlo durante años para - obtener una respuesta constante y permanente. Este hecho le da adicional importancia a la posibilidad de toxicidad y efectos indeseables producidos por largos periodos de tratamiento.

Por lo anterior, consideremos que el paciente epiléptico recibe de dos a tres administraciones por día, no más, para -- disminuir posibles fluctuaciones en los niveles plasmáticos en el estado estacionario. Este conocimiento substancialmente reduce el riesgo de fallas, las cuales incrementarían conforme aumenta la frecuencia de dosificación del fármaco. La elección de un anticonvulsivante no solo depende de lo que suceda inmediatamente después de la administración, sino también de lo que pueda suceder -- después de cientos o miles de ellas. Por lo tanto, la elección -- del antiepiléptico adecuado debe considerarse un punto extremadamente delicado.

La investigación realizada para el presente trabajo indica que la carbamazepina y el clonazepam poseen características que las hacen bastante adecuadas para el tratamiento antiepiléptico. No obstante que al inicio del tratamiento los efectos colaterales son frecuentes, éstos distan de ser peligrosos y además des aparecen a las pocas semanas. Una característica muy importante -- de estos fármacos es que los efectos tóxicos crónicos, al igual -- que los agudos, nunca son fatales; en el primer caso dichos efectos se traducen más bien en molestias que desaparecen fácilmente,

en el caso de intoxicación aguda, los daños producidos nunca -- son irreversibles.

Sin embargo, el uso de la carbamazepina no está libre de complicaciones, la autoinducción metabólica es un punto muy importante puesto que se traduce en una tolerancia de tipo farma cocinético que produce variaciones en la respuesta clínica del - paciente con respecto al tiempo. Afortunadamente dicha variación no ocurre indefinidamente, sino que desaparece después de aproxi madamente cinco meses los valores de los parámetros farmacocinéticos se estabilizan y la respuesta se hace consistente, entonces se puede establecer un régimen terapéutico confiable para los -- años siguientes.

Los desacuerdos entre los diferentes investigadores en torno a los valores de los parámetros farmacocinéticos posible-- mente nunca terminen, pero esto no hace su trabajo inútil ni nos imposibilita para utilizar la información existente. Es importan te destacar que en farmacocinética lo importante no es una cifra sino una respuesta. En otras palabras, el objeto de la informa-- ción farmacocinética para cierto fármaco no es diseñar regímenes terapéuticos de tal forma que siempre se alcancen ciertos valo-- res para todos los individuos; el objetivo es más bien posibilii-- tar interpretaciones realistas de lo que sucede en el organismo, así como predicciones, sino exactas, bien encaminadas.

La carbamazepina tiene buenas posibilidades para una - monoterapia antiépiléptica. El clonazepam y nitrazepam son efec-- tivos para una gran variedad de ataques que ocurren en diferen-- tes formas de epilepsia. Sin embargo, conviene recordar que los tres no son efectivos para todos los tipos de epilepsia, por lo que primero debe establecerse si farmacodinámicamente son o no los fármacos indicados. Existe la posibilidad de que en algunos casos el fármaco elegido tenga que administrarse con otro anti-- convulsivante, de ser así, es importante tener en consideración los ajustes necesarios en el régimen debidos al efecto de la te-- rapia concomitante.

La meta final de la terapia anticonvulsiva es la completa supresión de la actividad epiléptica.

Para los tres antiepilépticos materia de este trabajo, podemos decir que la aplicación de la información farmacocinética para interpretar así como para predecir situaciones clínicas nos llevan al desarrollo de regímenes terapéuticos racionales, - capaces de ayudar en alguna medida a la población epiléptica, -- que muy posiblemente es mayor de lo que el lector supone, aproximadamente 0.6% de la población mundial.

Por último, sería óptimo que las instituciones poseedoras de equipo tal como cromatógrafo de líquidos a alta presión, - radioinmunoensayo, etc., se pusieran en contacto con las instituciones de salud, sobre todo aquellas que atienden a personas con crisis epilépticas, para que juntas llevaran a cabo un estudio - de biodisponibilidad y farmacocinética de los anticonvulsivantes utilizados en la terapia antiepiléptica, y así obtener un mejor manejo de los mismos para uso clínico. De esta manera ayudar a las personas epilépticas a disminuir o suprimir sus crisis al -- emplear fármacos adecuados y evitar en lo posible la polifarmacia.

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

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

- 1.- Geist, H.: The scourge of epilepsy. The etiology of idiopathic epilepsy. Exposition Press, Nueva York (1962) pags. 13-23.
- 2.- Espir, M.L.E. y Clifford, R.F.: Epilepsy. The basic neurology of speech. F.A. Davis Co. Philadelphia, P.A. --- (1970), pags. 66-76.
- 3.- Scott, D.F.: About epilepsy. New York International Universities Press, USA (1973), pags. 35, 88, 110-117.
- 4.- Goth, A.: Classes of antiepileptic drugs. Medical Pharmacology, 8th. edition. The C.V. Mosby, Co. (1976), pag. 276.
- 5.- Lewis, A.V.: Epilepsy and Convulsions. Mechanisms of neurological disease. Little Brown and Co. Boston (1976)
- 6.- Gallagher, B.B.: Neuropharmacology and treatment of epilepsy. Medical Chemistry. Vol. 15, Academic Press -- (1977), pags. 11-30.
- 7.- Vida, J.A.: Advances in anticonvulsant drug development Medical Chemistry. Vol. 15, Academic Press (1977), --- pags. 1-7.
- 8.- Van der Kleijn, E. y Guelen, P.J.M.: Clinical pharmacokinetics in monitoring chronic medication with antiepileptic drugs in Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Ed. Schneider, Gardner-Thorpe. Springer (1975), pags. 11-13.
- 9.- Hauser, W.A.: Epidemiology of epilepsy. Advances in neurology Vol. 19, Raven Press, Nueva York (1978), pags. --- 313-339.
- 10.- Krall, R.L., Penry, J.K., White, B.G., Kupferberg, H.J. y Swinyard, E.A.: Antiepileptic drug development. II. Anticonvulsant drug screening. Epilepsia 19:409-428 (1978)
- 11.- Cushid, J.G.: Epilepsy. Correlative neuroanatomy and functional neurology. 17th. edition. Lange Medical Publications (1979), pags. 387-395.
- 12.- Dodrill, C.B.: Objetive assessment of psychosocial problems in epilepsy and its relevance to employment. --- Epilepsy and behavior (Eds. Kuling, B.M., Meinardi, H., Stores, G.), Swetz & Zeitliger B.V. Netherlands (1980).

- 13.- Yule,W.: Educational achievement. *Epilepsy and behavior* (Eds. Kuling,B.M., Meinardi,H., Stores,G.) Swetz & Zeitlinger B.V. Netherlands (1980), pags. 162-168.
- 14.- Shorvon,S.D., Galbraith,A.W.: Monotherapy for epilepsy Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring.--- (Eds. Johannessen y col.) Raven Press, Nueva York (1980) pags. 213-220.
- 15.- Shorvon,S.D. y Reynolds,E.H.: Reduction in polypharmacy for epilepsy. Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring (Eds. Johannessen y col.) Raven Press (1980) pags. 203-211.
- 16.- Eadie, M.J.: Anticonvulsant therapy: Present and future TIPS February 1981, pags. 37-39.
- 17.- Nava,J.: Neurología clínica. 4a. edición. Unión geográfica, S.A. (1981), pags. 311-373.
- 18.- Cereghino,J.J. y Penry,J.K.: Clinical studies with --- healthy volunteers (Phase I). (Ed. Woodbury en 1982),- pags. 145, 170-171.
- 19.- Porter, L.(1982).
- 20.- Juul-Jensen,P. y Foldspang,A.: Natural history of epileptic seizures. Epilepsia 24: 297-312 (1983).
- 21.- Morselli,P.L., Bossi,L.: Carbamazepine. Absorption, distribution, and elimination. En Antiepileptic Drugs. Eds. Penry y Pippenger. Raven Press, USA (1982).
- 22.- Pynnonen,S.: Pharmacokinetics of Carbamazepine in man: A review. Ther. Drug. Monit., 1:409-431 (1979).
- 23.- Bertilsson, L.:Clinical pharmacokinetics of carbamazepine. Clin. Pharmacokinet., 3:128-143 (1978).
- 24.- Morselli,P.L., Gerna,M., De Maio,D., Zanda,G., Viani,F., Garattini,S.: Pharmacokinetic studies on carbamazepine in volunteers and in epileptic patients. En Clinical pharmacology of antiepileptic drugs. Schneider y Thorpe Spring-Verlag (1975), pag. 166-180.
- 25.- Gérardin,A.P., Abadie,F.V., Campestrini,J.A., Theobald, W.: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal humans after single and repeated doses. J. Pharmacokinet. Biopharm., 4(6):521-535 (1976).

- 26.- Cotter,L.M., Eadie,M.J., Hooper,W.D., Lander,C.M., Smith G.A., Tyrer,J.H.: The pharmacokinetics of carbamazepine. Eur. J. Clin. Pharmacol., 12:451-456 (1977).
- 27.- Frey,H.H., Loscher,W.: Pharmacokinetics of carbamazepine in the dog. Arch. Int. Pharmacodyn., 243:180-191 (1980).
- 28.- Paxton,J.W., Donald,R.A.: Concentrations and kinetics of carbamazepine in whole saliva, parotid saliva, serum ultrafiltrate, and serum. Clin. Pharmacol. Ther., 28(5):--695-702 (1980).
- 29.- Rane,A., Bertilson,L.: Kinetics of carbamazepine in epileptic children. En Antiepileptic therapy:Advances in -- drug monitoring. Eds. Johannessen y col. Raven Press.USA (1980).
- 30.- Patel,I.H., Levy,R.H.: Intramuscular absorption of carbamazepine in rhesus monkeys. Epilepsia, 21:103-109 (1980).
- 31.- Battino,D., Bossi,L., Croci,D., Franceschetti,S., Gomeni, C., Moise,A., Vitali,A.: Carbamazepine plasma levels in children and adults: influence of age, dose and associated therapy. Therap. Drug. Monit., 2:315-322 (1980).
- 32.- Dam, M., Christiansen,J., Kristensen, C.B., Helles,A., Jaegerskou,A., Schmiegelow,M.: Carbamazepine: A clinical biopharmaceutical study. Eur. J. Clin. Pharmacol., 20: 59-64 (1981).
- 33.- McKauge,L., Tyrer,J.H., Eadie,M.J.: Factors influencing simultaneous concentrations of carbamazepine and its epoxide in plasma. Ther. Drug. Monit., 3:63-70 (1981)
- 34.- Kumps,A.H.: Dose-dependency of the ratio between carbamazepine serum level and dosage in patients with epilepsy. Ther. Drug. Monit., 3:271-274 (1981)
- 35.- Pynnonen,S., Mantyla,R., Iisalo,E.: Bioavailability of four different pharmaceutical preparations of carbamazepine. Acta Pharmacol. et Toxicol., 43:306-310 (1978).
- 36.- Anttila,M., Kahela,P., Panelius,M., Yrjana,T., Tikkanen, R., Aaltonen,R.: Competitive bioavailability of two commercial preparations of carbamazepine tablets. Eur. J. Clin. Pharmacol., 15:421-425(1979).
- 37.- Wada,J.A., Troupin,A.S., Friel,P., Remick,R., Leal,K., - Pearmain,J. Pharmacokinetic comparison of tablet and suspension dosage forms of carbamazepine. Epilepsia, 19:257-255 (1978).

- 38.- Smith,G.A., Hooper,W.D., Tyrer,J.H.,Eadie,M.J.,Werth,B.
The comparative bioavailability of carbamazepine in 100
mg. and 200 mg. tablets. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.
6:37-40 (1979).
- 39.- Masuda,Y., Utsuy,Y., Shiraishi,Y., Karasawa,T., Yoshida,
K., Shimizu,M.: Pharmacokinetic and pharmacodynamic to-
lerance of a new anticonvulsant agent (3-sulfamoyl-1, -
2-Benzisoxazole) compared to phenobarbital, diphenylhi-
dantoin and carbamazepine in rats. Arch. Int. Pharmaco-
dyn., 20:79-89 (1979).
- 40.- Pitlick,W.H., Levy,R.H.: Time-dependent kinetics I: expo-
nential autoinduction of carbamazepine in monkeys. J. -
Pharm. Sci., 66(5):647-649 (1977).
- 41.- Pynnonen,S., Kanto,J., Sillanpaa,M., Erkola,R.: Carbama-
zepine:placental transport, tissue concentrations in --
fetus and newborn, and level in milk. Acta Pharmacol.--
Toxicol., 41(3):244-253 (1977).
- 42.- Westenberg,H.G.M., De Zeeuw,R.A., Van der Kleijn,E.,Oei,
T.T.: Relationship between carbamazepine concentrations
in plasma and saliva in man as determined by liquid ---
chromatography. Clinica Chimica Acta, 79:155-161 (1977)
- 43.- Rane, A., Shand,D.G., Wilkinson,G.R.: Disposition of --
carbamazepine and its 10,11-epoxide metabolite in the -
isolated perfused rat liver. Drug. Metab. Dispos., 5:
179-184 (1977).
- 44.- Friis,M.L., Christiansen,J., Hvidberg,E.F.: Brain con-
centrations of carbamazepine-10,11-epoxide in epileptic
patients. Eur. J. Clin. Pharmacol., 14:47-51 (1978).
- 45.- Schneider,H., Berenguer,J.: CSF and plasma concentrati-
ons of carbamazepine and some metabolites in steady --
state. En Antiepileptic drug monitoring. Eds. Gardner-
Thorpe, Jans y Pippenger. Pitman Medical Publishing Co.
LTD, (1977), Pag. 264-273.
- 46.- Patel, I.H., Levy,R.H., Trager,W.F.: Pharmacokinetics
of carbamazepine- 10,11-epoxide before and after auto-
induction in rhesus monkeys. J. Pharmacol Exp. Ther.--
206:607-613 (1978).
- 47.- Kaneko,S., Sato,T., Suzuki,K.: The levels of anticon-
vulsants in breast milk. Br. J. Clin. Pharmacol., 7: -
624-627 (1979).

- 48.- Mc Namara,P.J., Colburn,W.A., Gibaldi,M: Time course of carbamazepine self-induction. J. Pharmacokinet. Biopharm., 7:63-68 (1979).
- 49.- Perucca,E., Bittencourt,R., Richens,A.: Effect of dose increments on serum carbamazepine concentrations in epileptic patients. Clin. Pharmacokinet., 5:576-582 (1980).
- 50.- Lane, E.A., Levy,R.H.: Prediction of steady state behavior of metabolite from dosing a parent drug. J. Pharm. Sci., 69:610-612 --- (1980).
- 51.- Nau,H., Kuhnz,W., Egger,H.J., Rating,D., Helge,H.: Anticonvulsants during pregnancy and lactation. Clin. Pharmacokinet., 7:508-543 -- (1982).
- 52.- Monaco,F., Mutani,R., Piredda,S., Traccis,S., Ramsay, R.S.: Brain uptake of carbamazepine in the cat. Epilepsia, 23:19-22 (1982).
- 53.- Mattson,G.F., Mattson,R.H., Cramer,J.A.: Interaction between valproic acid and carbamazepine: an in vitro study of protein binding Ther. Drug. Monit., 4:181-184 (1982).
- 54.- Cereghino,J.J.: Carbamazepine. Relation of plasma concentration to seizure control. En Antiepileptic Drugs. Eds. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, New York (1982). Pags. 507-519.
- 55.- Bundgaard,H., Johansen,M., Stella,V., Cortesse,M.: Pro-drugs as -- drug delivery system XXI. Preparation, physicochemical properties and bioavailability of a novel water-soluble pro-drug type for carbamazepine. Int. J. Pharm., 10:181-192 (1982).
- 56.- Kahela,P., Aaltonen,R., Lewing,E., Antilla,M., Kristofersson,E.: - Pharmacokinetics and dissolution of two cristaline forms of carbamazepine. Int. J. Pharmaceutics., 14:103-112 (1983).
- 57.- Burckart,G.J., Hammond,R.W., Akers,M.J.: Stability of extemporaneous suspensions of carbamazepine. Am. J. Hosp. Pharm., 38:1929-1931 -- (1981).
- 58.- Faigle,J.W., Feldman,K.F.: Carbamazepine. Biotransformation. En Antiepileptic Drugs. Eds. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, New York (1982). pag. 483-495.
- 59.- Osterloh,J., Bertilsson,L.: The absence of isotopic effect during the elimination of deuterium labeled carbamazepine in the rat. Life Sci., 23:83-88 (1978).
- 60.- Tybring,G., von Bahr,C., Bertilsson,L., Collste,H., Glauman,H., -- Solbran.M.: Metabolism of carbamazepine and its epoxide metabolite in human and rat liver in vitro. Drug. Metab. Dispos., 9:561-564 (1981).

- 61.- van Boxtel, C.J., Rane,A., Brown,R.D., Wilson, J.T.: The formation of carbamazepine epoxide by the rat liver microsomes: an investigation of the biphasic kinetic profile. Life Sci., 2575-84 (1981).
- 62.- Lertratanakoon,K., Horning,G.: Metabolism of carbamazepine. Drug Metab. Dispos., 10:1-10 (1982).
- 63.- Christiansen,J., Dam,M.: Influence of phenobarbital and diphenylhydantoin on plasma carbamazepine levels in patients with epilepsy. Acta Neurol. Scand., 49:543-546 (1973).
- 64.- Bertilsson,L., Hojer,B., Tybring,G., Osterloh,J., Rane,A.: Autoinduction of carbamazepine metabolism in children examined by a stable isotope technique. Clin. Pharmacol. Ther., 27: 83-88 (1980).
- 65.- Koch-Wesser,J.: Bioavailability of drugs. New Eng. J. Med., 294:233-237 (1974).
- 66.- Eadie,M.J.: Plasma level monitoring of anticonvulsants. Clin. Pharmacokinetics, 1:52-66 (1976).
- 67.- Morselli,P.L., Baruzzi,A., Germa,M., Bossi,L., Porta,M.: Carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide concentrations in human brain. Br. J. Clin. Pharmacol., 4:535-540 (1977).
- 68.- Eichelbaum,M., Ekblom,K., Bertilsson,L., Ringberger,V.A., Rane,A.: Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Eur. J. Clin. Pharmacol., 8:337-341 (1975).
- 69.- Dam,M., Christiansen,J., Munck,O., Mygind,K.I.: Antiepileptic drugs: metabolism in pregnancy. Clin. Pharmacokinetics, 4:53-62 (1979).
- 70.- Levy,R.H., Pitlick,W.H., Troupin,A.S., Green,M.D., Neal,M.D.: Pharmacokinetics of carbamazepine in normal man. Clin. Pharmacol. Ther. 17:657-668 (1975).
- 71.- Eichelbaum,M., Kothe,K.W., Hoffmann,F., von Unruh,G.E.: Kinetics and metabolism of carbamazepine during combined antiepileptic treatment. Clin. Pharmacol. Ther., 26:366-371 (1979).
- 72.- Levy,R.H., Pitlick,W.H., Troupin,A.S., Green,J.R., Neal,J.M.: Pharmacokinetics of carbamazepine in monkeys following intravenous and oral administration. J. Pharm. Sci., 64:302-307 (1975).
- 73.- Eichelbaum,M.E., Bertilsson,L., Ringberger,V.A., Rane,A.: Plasma kinetics of carbamazepine and its epoxide metabolite in man after single and multiple doses. Eur. J. Clin. Pharmacol., 8:337-341 -- (1975).

- 74.- Meyer,F.P., Walther,H., Quednow,B., Tzenow,H., Klepel.H.: Bioavailability of anticonvulsants from beverages. Pharmazie, 37:385-386 (1982)
- 75.- Rey,E., D'Athins,P., De Lauture,D.,Dulac,O.,Aircardi,J., Olive,G.: Pharmacokinetics of carbamazepine in the neonate and in the child. Int. J. Clin. Pharmacol. Biopharm., 17:90-96 (1979).
- 76.- Franke,G., Biebler,K.E., Zschiesche,M.: On the possibility of modeling the double peak phenomenon in pharmacokinetics. Zentralbl. Pharm. Pharmakother. Laboratoriumsdiag., 118:254-258 (1979).
- 77.- Harvey,C.D., Sherwin,A.L., van der Kleijn,E.: Distribution of anticonvulsant drugs in gray and white matter of human brain. Can. J. Neurol. Sci., 4:88-92 (1977).
- 78.- Kutt,H., Paris-Kutt,H.: Carbamazepine. Chemistry and methods of determination. En Antiepileptic Drugs. Eds. Woodbury, Penry y Pippen-ger. Raven Press,USA (1982), pag. 453-463.
- 79.- Aboul-Einen,H.Y., Al-Badr,A.A.: Carbamazepine. En Analytical profiles of drug substances, Vol. 9.(Ed. Florey 1980), pag. 87-106.
- 80.- British Pharmacopeia 1973. London Her Majesty's Stationery Office, 1973, pag. 80.
- 81.- Himes,V.L., Mighell,A.D., De Camp,W.H.: Structure of carbamazepine 5H-Dibenz b,f azepine-5-carboxamide. Acta. Crystalogr., B37:2242-2245 (1981).
- 82.- Goedhart,D.M., Driessen,O.M.J., Meijer,J.W.A.: The extraction of antiepileptic drugs. Arzneim. Forsch., 28:19-21 (1978).
- 83.- Jones,G.L., Amato,R.J., Wimbish,G.H.: Comparison of anticonvulsant potencies of cyheptamide, carbamazepine, and phenytoin. J. Pharm. Sci., 70:618-620 (1981).
- 84.- Suria,A., King,K.E.: Carbamazepine. En Antiepileptic Drugs: Mechanisms of action. Eds. Glaser, Penry y Woodbury. Raven Press, USA (1980), pag. 563-575.
- 85.- Eadie,M.J., Tyrer,J.H.: Anticonvulsant therapy. Churchill Livingstone, Gt. Britain. 2nd. edition 1980, pag. 132-161.
- 86.- Smith,D.B., Carl,G.F.: Fluorescent immunoassay for determining antiepileptic drug concentrations. Acta Neurol., 39:363- 366 (1982).
- 87.- Rovei,V., Sanjuan, Morselli,P.L.: Comparison between HPLC and GLC-ND analytical methods for the determination of AED in plasma and blood of patients. En Antiepileptic Therapy: Advances in drug monitoring. Eds. Johannessen y col. Raven Press, USA (1980).

- 88.- Li, T.M., Miller, J.E., Ward, F.E., Burd, J.F.: Homogeneous substrate-labeled Fluorescent immunoassay for carbamazepine. Epilepsia, 23: 391-398 (1982).
- 89.- Carl, G.F., Smith, D.B., Dunn, L.P.: Comparison of fluorescent immunoassay (FIA) and enzyme-multiplied immunoassay technique (EMIT) for measurement of serum carbamazepine concentration. Clin. Biochem., 15:298-301 (1982).
- 90.- Kumps, A., Mardens, Y.: Improved gas-liquid chromatographic method for the simultaneous determination of phenobarbital, phenytoin, carbamazepine, and primidone in biological fluids. J. Chromatogr., 182:116-120 (1980).
- 91.- Szabo, G.K., Browne, T.R.: Improved isocratic liquid-chromatographic simultaneous measurement of phenytoin, phenobarbital, primidone, carbamazepine, ethosuximide, and N-desmethyloximide in serum. Clin. Chem., 28:100-104 (1982).
- 92.- Kumps, A., Mardens, Y., Scharpé, S.: Comparison between high-performance liquid chromatography, gas-liquid chromatography, and enzyme-immunoassay for the determination of antiepileptic drugs in serum. -- En Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring. Eds. Johannesen y col. Raven Press, USA (1980), pag. 341-347.
- 93.- Goldsmith, R.F., Ouvrier, R.A.: Salivary anticonvulsant levels in children: A comparison of methods. Ther. Drug. Monit., 3:151-157 (1981).
- 94.- Bius, D.L., Teague, B.L., Dudley, T.H.: Gas chromatographic determination of carbamazepine in human plasma. Ther. Drug. Monit., 1:525-544 (1979).
- 95.- Sawchuk, R.J., Cartier, L.L.: Simultaneous liquid-chromatographic determination of carbamazepine and its epoxide metabolite in plasma. Clin. Chem., 28:2127-2130 (1982).
- 96.- Riva, R., Albani, F., Baruzzi, A.: Rapid quantitative determination of underivatized carbamazepine, phenytoin, phenobarbital and p-hydroxyphenobarbital in biological fluid by packed column gas chromatography. J. Chromatogr., 221:75-84 (1980).
- 97.- Paxton, J.W.: Carbamazepine determination in saliva of children: enzyme immunoassay (EMIT) versus high pressure liquid chromatography. Epilepsia, 23:185-189 (1982).
- 98.- Paxton, J.W., Donald, R.A.: Enzyme immunoassay of carbamazepine in serum and saliva. J. Pharmacol. Methods., 3:289-296 (1980).
- 99.- Chambers, R.E.: Simultaneous determination by gas-liquid chromatography of carbamazepine and carbamazepine-10,11-epoxide in plasma. J. Chromatogr., 154:272-274 (1978).

- 100.- Julien,R.M.: Carbamazepine: Mechanisms of action. En Antiepileptic Drugs, eds. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, USA (1982), pag. 543-547.
- 101.- Lewin,E., Bleck,V.: Cyclic AMP accumulation in cerebral cortical slices:effect of carbamazepine, phenobarbital, and phenytoin. Epilepsia, 18:237-242 (1977).
- 102.- Palmer,G.C., Jones,D.J., Medina,M.A., Stavinoha,W.B: Anticonvulsant drug actions in vitro and in vivo levels of cyclic AMP in the mouse brain. Epilepsia, 20:95-104 (1979).
- 103.- Alderdice,M.T., Trommer,B.A.: Differential effects of the anticonvulsants phenobarbital, ethosuximide and carbamazepine on neuromuscular transmission. J. Pharmacol. Exp. Ther. 215:92-96 (1980).
- 104.- Quattrone,A., Annuzziato,L., Aguglia,V., Preziosi,P: Carbamazepine, phenytoin and phenobarbital do not influence brain catecholamine uptake, in vivo, in male rats. Arch. Int. Pharmacodyn. Ther. 252: 180-185 (1981).
- 105.- Skerritt,J.H., Davies,L.P., Johnston,G.A.R.: A purinergic component in the anticonvulsant action of carbamazepine. Eur. J. Pharmacol.82: 195-197 (1982).
- 106.- Ferendelli,S.A., Daniels-McQueen,S.: Comparative actions of phenytoin and other anticonvulsant drugs on potassium and veratridine-stimulated calcium uptake in sinaptosomes. J. Pharmacol. Exp. Ther., 220:29-34 (1982).
- 107.- Quattrone,A., Samanin,R.: Decreased anticonvulsant activity of carbamazepine in b-hydroxydopamine treated rats. Eur. J. Pharmacol. 41: 333-336 (1977).
- 108.- Monaco,F., Sechi,G.P., Mutani,R., Meloni,T., MeLa,M.G., Masia,G., - Tandi,M.: Lack of efficacy of carbamazepine in preventing the recurrence of febrile convulsions. En Antiepileptic Therapy: Advances in drug monitoring. Ed. Johannessen y col. Raven Press, USA (1980). pag. 75-79.
- 109.- Stephens,W.P., Coe,J.Y., Baylis,P.H.: Plasma anginine vasopressin concentrations and antidiuretic action of carbamazepine. Br. Med. J., 1:1445-1447 (1978)
- 110.- Masland,R.L.: Carbamazepine. Neurotoxicity. En Antiepileptic Drugs Eus. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, USA (1982), pag.521-531.
- 111.- Bradbury,A.J., Bentick,B., Todd,P.P.: Dystonia Associated with carbamazepine toxicity. Postgraduate Medical Journal, 58:525-526 (1982)

- 112.- Pisciotta,A.V.: Carbamazepine. Hematological toxicity. En Antiepileptic Drugs. Eds. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, USA (1982), pag. 533-541.
- 113.- Gerson, W.T., Fine, D.G., Spielberg,S.P., Sensenbrenner,L.L: Anticonvulsant-induced aplastic anemia:Increased susceptibility to toxic drug metabolites in vitro. Blood, 61:889-893 (1983)
- 114.- Levy,R.H., Pitlick,W.H.: Carbamazepine. Interactions with other -- drugs. En Antiepileptic Drugs. Eds. Woodbury, Penry y Pippenger. Raven Press, USA (1982), pag. 497-506.
- 115.- Stahl,Y., Person,P and Walson,P.: Kinetics of Clonazepam in relation to electroencephalographic and clinical effects. Epilepsia, 24:225-231 (1983).
- 116.- Killam,E.K. y Suria,A.: Benzodiazepines. En Antiepileptic Drugs:Mechanisms of Action. Eds. Woodbury, Penry y Pippenger, Raven Press, Nueva York (1980), pag. 597-615.
- 117.- Lien,E.j., Liao,R.C.: Quantitative structure-activity-relationships and dipole moments of anticonvulsants and CNS depressants. J. Pharm Sci., 68:463-465 (1979).
- 118.- Biagi,G.L., Barbaro,A.M., Guerra,M.: Rm values and structure-activity relationship of benzodiazepines. J. Med. Chem. 23(2):193-201 (1980).
- 119.- Jones,G.L., Woodbury,D.M.: Principles of drug action:structure-activity relationships and mechanisms. En Antiepileptic Drugs.Eds. - Woodbury, Penry y Pippenger, Raven Press, Nueva York (1982), pag. 83-109.
- 120.- Costa,E., Greengard,P.: Mechanisms of action of benzodiazepines, advances in biochemical. Psychopharmacology, Vol. 14., Raven Press, -- Nueva York (1975).
- 121.- Merck Index, 9th. ed., Merck and Co. Inc., Rahaway, N.J., USA (1976) pag. 6392.
- 122.- British Pharmacopeia Her Majesty Stationary Office, University Printing House. Cambridge (1973), pag. 80, 320.
- 123.- U.S.P. XX., United States Pharmacopeial Convention., Inc. (1975).
- 124.- E.G.C. Clarke.: Isolation and Identification of drugs. The Pharmaceutical Press, London (1969), pag. 443.
- 125.- Barret,J., Smyth,W.F., Hart,J.P.: Nitrazepam. J. Pharm. Pharmacol. 26:9 (1974)

- 126.- Kaplan,S.A., Alexander,K., Jack,M.L., Puglisi,C.V.: Pharmacokinetic profiles of clonazepam in dog and humans of fluritrazepam in dog. J. Pharm. Sci. 63:527-532 (1974).
- 127.- Mayer,W., Erbe,S., Wolf,G., Voigh,R. Pharmazie. 29:700-707 (1974) a través del CA, 82:1601636 (1975).
- 128.- Genton,D., Kesserling,U.W.: Effect of temperature and relative humidity on nitrazepam stability in solid state. J. Pharm. Sci., 66 (5):676-680 (1977).
- 129.- Gilli,G., Bertolasi,V., Sacerdoti,M., Borea,P.A. Acta Cryst. B 33: 2664-2667 (1977).
- 130.- Han,W.W., Yakatan,G.J.: Kinetics and mechanisms of hydrolysis of 1,4-benzodiazepines. III. Nitrazepam. J. Pharm. Sci., 66(6):795-798 (1977).
- 131.- Winslow,W.C.: Clonazepam. Anal. Profiles of Drug Subst. 6:62-81 (1977).
- 132.- Singh,A.N., Morvan,P.: Treatment of status epilepticus with intravenous clonazepam. Prog. Neuro. Psychopharmacol. Biol. Psychiatry. 6(4-6):539-542 (1982).
- 133.- Chananont,P.: (Crystal structure of) 5-(2-chlorophenyl)-1,3 dihydro-7-nitro-2H-1,4-benzodiazepin-2-one (Clonazepam) $C_{15}H_{10}ClN_3O_3$. Cryst. Struct. Commun. 8(2):393-400 (1979).
- 134.- Eadie,M.J., Tyrer,J.H.: Benzodiazepines anticonvulsants: Diazepam, Nitrazepam and Clonazepam. Anticonvulsant therapy. Pharmacological basis and practice (1980), pag. 236-262.
- 135.- Aboul-Eneim,H., Jado,A.I.: Nitrazepam. Anal. Profiles. Drug. Subst. 9:487-517 (1980).
- 136.- Inotsume,N., Nakano,M.: Reversible ring-opening reactions of nitrazepam and nimetazepam in acid media at body temperature. J. Pharm. Sci., 69(11):1331-1334 (1980).
- 137.- Pattra,A.: Carbon-13 NMR signals of some benzodiazepines drugs. - Org. Magn. Reson. 15(1):99-101 (1981).
- 138.- Badwan,A.A.: The solubility of benzodiazepines in sodium salicylate solution and a proposed mechanism for hydrotropic. Int. J. Pharm. 13(1):67-74 (1982).
- 139.- Baruzzi,A., Michelucci,R.: Benzodiazepines:Nitrazepam. En Antiepileptic Drug. Eds. Woodbury, Penry., Raven Press (1982), pag. 753-769.

- 140.- Borea,P.A., Gilli,G., Bertolasi,V., Sacerdoti,M.: On the possible - role played by hidrogen bonding in benzodiazepine receptor interactions. Biochem. Pharmacol. 3195:889-891 (1982).
- 141.- Sadeĉ,W., Beelen,G.C.M.: Clonazepam. Analytical Tech. Metabolism - and pharmacokinetics. Drug Level Monitoring (1980).
- 142.- Dreifuss,F.E., Sato,S.: Benzodiazepines: Clonazepam. En Antiepileptic Drugs.(Eds. Woodbury, Perry y Pippenger) Raven Press (1982), -- pag. 737-752
- 143.- Kobiela-Krzyzanowska.: Polarographic determination in whole blood of nitro-derivatives of benzodiazepines in acute poisonings. ---- Pharmazie 31(9):649-650 (1976).
- 144.- Vingh,C.T., Braun,J., Plourde,J.R.: Determination of clonazepam in tablets by dc. polarography. J. Pharm. Sci., 67(5):731-733 (1978).
- 145.- Tewari,S.N., Shukla,S.K.: Studies on the identification of 1,4-benzodiazepines drugs by micro-crystal tests. Pharmazie 33(6):372-373 (1978).
- 146.- Sanghavi,N.M., Jivani,N.G.: A calorimetric method for the determination of nitrazepam. Talanta 26(1):63-64 (1979).
- 147.- Uges,D.R.A., Bouma,P.: Determination of clonazepam in serum by HPLC International Congress Series 501. Excepta. Med. (1980),pag. 94-96.
- 148.- Moore,B., Nickless,G., Hallet,C.: Analysis of nitrazepam and its -- metabolites by HPLC. J. Chromatogr. 137(1):215-217 (1977).
- 149.- Hanekamp,H.B., Voogt,W.H., Bos,P., Frei,R.W.: A pulse polarographic detector for high performance liquid chromatography determination - of nitrazepam. J. Liq. Chromtgr. 5(8):1205-1217 (1980).
- 150.- Rovei,V., Sanjuan,M.: Simple and specific high performance liquid - chromatographic method for the routine monitoring of clonazepam in plasma. Ther. Drug. Monit. 2(3):383-287 (1980).
- 151.- Shaw,W., Long,G.: An HPLC method for analysis of clonazepam in serum J. Anal. Toxicol. 7(3):119-122 (1983).
- 152.- Dixon,W.R., Young,R.L.: Radioimmunoassay of anticonvulsant ageht clo nazepam. J. Pharm. Sci. 66(2):235-237 (1977).
- 153.- Dixon,R., Lucek,R., Young,R.: RIA for nitrazepam in plasma. Life Sci. 25(4):311-316 (1979).
- 154.- Kangas,L.: Comparison of two-gas liquid chromatographic methods for the determination of nitrazepam in plasma. J. Chromatogr. 136(2):- 259-270 (1977).

- 155.- Larking,P.: Gas chromatographic determination of clonazepam. J. -- Chromatogr. 221(2):399-402 (1980).
- 156.- Dhar,A.K., Kutt,H.: Improved GC procedure for determination of clonazepam levels in plasma using a Nitrogen-sensitive detector. J. - Chromatogr. 222(2):203-211 (1981).
- 157.- Jochemsen,R., Horbach,G.J.M., Breimer,D.D.: Assay of nitrazepam and triazolam by a radioreceptor technique and comparison with a gas - chromatographic method. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 35(2): 259-273 (1982).
- 158.- Kelly,H., Hugget,A., Dawling,S.: Liquid-chromatographic measurement of nitrazepam in plasma. Clin. Chem. 28(7):1478-1481 (1982).
- 159.- Katafuchi,Y.: Simultaneous HPLC determination of 5 antiepileptic -- drugs in serum and studies on clinical pharmacokinetics of nitrazepam. Kurume Igakkai Zasshi 43(12):1081-1096 (1980); a través del - CA 94:185296, 1979.
- 160.- Gibaldi,M., Nagashima,R., Levy,G.: Relationship between drug concentration in plasma or serum and amount of drug in the body. J. - Pharm. Sci. 58:193-197 (1969).
- 161.- Bremer,P.O., Kolstad, B., Finholt,P. Medd. Nor. Farm. Sel. 31,67,81 (1969); a través del CA 73:7175b, 1970.
- 162.- Evans,J.G., Jarvins,E.H.: Nitrazepam and the elderly. Br. Med. J. 4: 487 (1972).
- 163.- Naestoft,J., Lund,M., Larsen,N., Hvidverg,E.: Assay and pharmacokinetics of clonazepam in humans. Acta Neurol. Scand., 49. suppl. 53: 103-108 (1973).
- 164.- Eschenhof,E. Drug. Res. 23:390 (1973).
- 165.- Rieder,J.: Plasma levels and derived pharmacokinetic characteristics of unchanged nitrazepam in man. Arzneim-Forsch (Drug. Res.) 23(2): - 212-218 (1973).
- 166.- Rieder,J., Wendt,G.: Pharmacokinetics and metabolism of the hypnotic nitrazepam. En The benzodiazepines(Eds. Garantini,S., Mussini, E., Randall,L.O.), Raven Press, USA (1973), pag. 99-107.
- 167.- De Silva,J.A.F., Puglisi,C.V., Munno,N.: Determination of clonazepam and flunitrazepam in blood and urine by EC-GLC. J. Pharm. Sci., 63:520-527 (1974).
- 168.- Berlin,A., Dahlstrom,H.: Pharmacokinetics of the anticonvulsant drug clonazepam evaluated from single oral and intravenous doses by repeated oral administration. Eur. J. Clin. Pharmacol. 9:155-159 (1975).

- 169.- Dreifuss,F.E., Penry,J.K., Rose,S.W., Sato,S.: Serum clonazepam -- concentration with absence seizures. Neurology 25:255-258 (1975).
- 170.- Knop,H.J., van der Kleijn,E., Edmunds,L.C.: Pharmacokinetics of -- clonazepam in man and laboratory animals. En Clinical Pharmacology of antiepileptic drugs. (Eds. Schneider, Gardner-Thorpe, 1975).
- 171.- Sjo,O., Hvidberg,F., Naestoft,J., Lund,M.: Pharmacokinetics and -- side effects of clonazepam and its 7-amino metabolite in man. Eur. J. Clin. Pharmacol., 8:249-254 (1975).
- 172.- Hvidberg,E.F., Sjo,O.: Clinical pharmacokinetic experiences with clonazepam. En Clinical Pharmacology of antiepileptic drugs. (Eds. Schneider y col.), Springer-Verlag, Berlin (1975), pag. 242-246.
- 173.- Browne,T.R.: Clonazepam. A review of a new anticonvulsant drug. - Arch. Neurol., 33(5):326-332 (1976).
- 174.- Pinder,R.M., Brogden,R.N., Speight,T.M., Avery,G.S.: Clonazepam.-- Review. Drugs 12:321-361 (1976).
- 175.- Sjodin,T., Roosdrop,N.: Studies on the binding of benzodiazepines to human serum albumin by circular dichroism measurements. Biochem Pharmacol., 25(19):2131-2140 (1976).
- 176.- Brodersen,R., Sjodin,T., Sjöholm,I.: Independent binding of ligands to human serum albumin. J. Biol. Chem., 252(14):5067-5072 (1977).
- 177.- Clastleden,C.H., George,C.F., Marcer,D., Hallet,C.: Increased sensitivity to nitrazepam in old age. Br. Med. J., 1:10-12 (1977).
- 178.- Morselli,P.L.: Clonazepam. Drug disposition during development, -- Vol. 2 (1977).
- 179.- Bogatskii,A.V., Golovenko,N.: Distribution of nitrazepam and its -- derivatives in subcellular fractions of some white rat organs. --- Vopr. Med. Khim., 23(1):92-96 (1977); a través del CA 86:114957y
- 180.- Golovenko,N., Bogatskii,A.V.: Intestinal metabolism of nitrazepam in white rats. Byull. Eksp. Biol. Med., 84(7):53-56 (1977); a través del CA 87:126943z
- 181.- Lai,A.: Investigation of the pharmacokinetics of clonazepam and -- its interaction with carbamazepine in monkeys and humans. Avail. -- Univ. Microfilms Int. Order No. 7814458. En Diss. Abstr. Int. B 39 (2):669 (1978).
- 182.- Knop,H.J., Edmunds,L.C., Blom,G.F.: Clonazepam:A clinical trial.-- Pharmacokinetics and clinical aspects. En Antiepileptic drug monitoring. (Eds. Gardner-Thorpe), Pitman Medical Publishing Co., LTD (1977).

- 183.- Breimer,D.D., Bracht,H.: Plasma level profile of nitrazepam (Mogadon) following oral administration. Br. J. Clin. Pharmacol., 4(6): 709-711 (1977).
- 184.- Curry,S.H., Whelpton,R., Scott,D.F.: Changes in reaction time and drug plasma concentrations after nitrazepam and glutethimide. Br. J. Clin. Pharmacol., 4(2):109-114 (1977).
- 185.- Iisalo, E., Kangas,L., Ruikka,I.: Pharmacokinetics of nitrazepam in young volunteers and age patients. Br. J. Clin. Pharmacol., 4(5):646-647 (1977).
- 186.- Parry,G.J.G.: Concentration of clonazepam in serum and cerebrospinal fluid of the sheep. Pharmacology 15(4):318-323 (1977).
- 187.- Kangas,L., Kanto,J.: Transfer of nitrazepam across the human placenta. Eur. J. Clin. Pharmacol., 12(5):355-357 (1977).
- 188.- Kangas,L., Kanto,J., Siirtola,T.: Cerebrospinal-fluid concentrations of nitrazepam in man. Acta Pharmacol. Toxicol. 41(1):74-79 (1977).
- 189.- Greenbltt,D.J., Allen,M.D.: Toxicity of nitrazepam in elderly. Br. J. Clin. Pharmacol., 5:407-413 (1978).
- 190.- Hewick,D.S., Shaw,V.: Tissue distribution of radioactivity after injection of (¹⁴C) nitrazepam in young and old rats. J. Pharm. -- Pharmacol., 30(5):318-319 (1978).
- 191.- Lai, A.: Pharmacokinetic profile of clonazepam in rhesus monkeys. J. Pharm. Sci., 67(3):295-299 (1978).
- 192.- Hewick,D.S., Shaw,V.: The importance of the intestinal microflora in nitrazepam metabolism in the rat. Br. J. Pharmacol., 62(3):427P (1978).
- 193.- Golovenko,N., Karaseva,T.I.: Biliary excretion of nitrazepam and its metabolites in rats. Farmakol. Toksikol. (Moscow), 41(1):17-19 -- (1978); a través del CA 88:98910m
- 194.- Lai,A.A., Levy,R.H.: Time-course of interaction between carbamazepine and clonazepam in normal man. Clin. Pharmacol. Ther. 24(3): - 316-323 (1978).
- 195.- De Boer,A.G., Roest,K.J.: Assay of underivatized nitrazepam and clonazepam in plasma by capillary gas chromatography applied to pharmacokinetic and bioavailability studies in humans. J. Chromatogr., 145(1):105-114 (1978).
- 196.- Kangas,L., Allonen,H.: Pharmacokinetics of nitrazepam in saliva -- and serum after a single oral dose. Acta Pharmacol. Toxicol. 45(1): 20-24 (1979).

- 197.- Kangas,L., Iisalo,E.: Human pharmacokinetics of nitrazepam: Effect of age and disease. Eur. J. Clin. Pharmacol. 15(3):163-170 (1979).
- 198.- Miura,H., Minawa,K.: Clonazepam plasma levels in epileptic children on chronic treatment. No. to Hattatsu 11(1);25-34 (1979); a través del CA 90:145529x
- 199.- Lai,A.A., Min,B.H.: Kinetics of biotransformation of clonazepam to its 7-amino metabolite in the monkey. J. Pharmacokinetic. Biopharm. 7(1):87-95 (1979).
- 200.- Jonen,H.G.: Enhancement of reductive metabolism of p-nitrobenzoate and nitrazepam is isolated perfused rat liver by ethanol. Drug. -- Metab. Dispos. 7(3);176-180 (1979).
- 201.- Kangas,L.: Determination of nitrazepam and its main metabolites in urine by gas-liquid chromatography; use of electron capture and nitrogen-selective detectors. J. Chromatogr., 172:273-278 (1979).
- 202.- Kangas,L.: Urinary elimination of nitrazepam and its main metabolites. Acta Pharmacol. Toxicol., 45(1):16-19 (1979).
- 203.- Lai,A.A., Levy,R.H.: Pharmacokinetic description of drug interactions by enzyme induction: carbamazepine-clonazepam in monkeys. J. Pharm. Sci., 68(4):416-421 (1979).
- 204.- Knop,H.J., Edmunds,L.C., van der Kleijn,E.: Clinical pharmacokinetics of clonazepam. En International Congress Series 501. The serum concentration of drugs. Excerpta Medica (1980).
- 205.- Hertz,M.M., Paulson,O.B.: Heterogeneity of cerebral capillary flow in man and its consequences for estimation of blood brain barrier permeability. J. Clin. Invest. 65(5):1145-1151 (1980).
- 206.- Avanzini,G., Franceschetti,S., Cefalá,A., Bossi,L., Rovei,V.: Effect of intravenous administration of clonazepam on myoclonus: Comparative evaluation with serotonin precursors. En Antiepileptic -- therapy: Advances in drug monitoring. (Eds. Johannessen y col.), - Raven Press, Nueva York (1980).
- 207.- Colburn,W.A.: Contribution of gut contents, intestinal wall and liver to the first-pass metabolism of clonazepam in the rat. Res. -- Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 27(1):73-90 (1980).
- 208.- Levy,R.H., Lai,A.A.: A pharmacokinetic model for drug interactions by enzyme induction and its application to carbamazepine-clonazepam. En Antiepileptic therapy: Advances in drug monitoring. (Eds. Johannessen y col.), Raven Press, Nueva York (1980), pag. 315-323.
- 209.- Miller,M.E., Garland,W.A.: Clonazepam acetylation in fast and slow acetylators. Clin. Pharmacol. Ther. 30(3):343-347 (1981).

- 210.- Boxenbaum,H.: Comparative pharmacokinetics of benzodiazepines in dog and man. J. Pharmacokinet. Biopharm., 10(4):411-426 (1982).
- 211.- Jochemsen,R.: Pharmacokinetics and bioavailability of intravenous, oral and rectal nitrazepam in humans. J. Pharmacokinet. Biopharm. 10(3):231-245 (1982).
- 212.- Bøjholm,S.: Arterial and venous concentrations of phenobarbital, phenytoin, clonazepam and diazepam after rapid intravenous injections. Clin. Pharmacol. Ther., 32(4):478-483 (1982).
- 213.- Paulson,O.B.: Blood-brain barrier transfer and cerebral uptake of antiepileptic drugs. Clin. Pharmacol. Ther., 32(4):466-477 (1982).
- 214.- Kanto,J.H.: Use of benzodiazepines during pregnancy, labour and lactation with particular reference to pharmacokinetic considerations. Drugs 23:354-380 (1982).
- 215.- Jochemsen,R., van der Kleijn,G.M.: Influence of sex, menstrual cycle and oral contraception on the disposition of nitrazepam. Br. J. Clin. Pharmacol. 13(3):319-324 (1982).
- 216.- Salem,S.A., Kinney,C.D., Mc Devitt,D.G.: Pharmacokinetics and psychomotor effects of nitrazepam and temazepam in healthy elderly male and females. Br. J. Clin. Pharmacol., 13(4):601P-602P (1982).
- 217.- Borea,P.A., Bonora,A.: Brain receptor binding and lipophilic character of benzodiazepines. Biochem. Pharmacol., 32(4):603-607 (1983).
- 218.- Jochemsen,R.: Effect of age and liver cirrhosis on the pharmacokinetics. Br. J. Clin. Pharmacol., 15(3):295-302 (1983).
- 219.- Haefely,W., Kulcsar,A!, Mohler,H., Pieri,L., Polc,P., Schaffner,R.: Possible involvement of GABA in the central actions of benzodiazepines. Adv. Biochem. Psychopharmacol., 14:131-135 (1975).
- 220.- Caso,A., Raphael-Fernández,G., Romo,A.: Evaluación neuropsíquica del clonazepam en pacientes epilépticos. Gac. Med. Mex., 106:385-392 (1973).
- 221.- Lehtovaara,R.: A clinical trial with clonazepam. Acta Neurol. Scand 49:77-81 (1973).
- 222.- Young,A.B., Zukin,S.R., Snyder,S.H.: Interaction of benzodiazepines with central neurons glycine receptors: Possible mechanism of action. Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 71:2246-2250 (1974).
- 223.- Shalleck,W., Thomas,J., Kuehn,A., Zabransky,F.(1965). Mencionados por referencia 139.

- 224.- Jeavons,P.M. (1977). Mencionado por referencia 139.
- 225.- Gastaut,H. (1970). Mencionado por referencia 170.
- 226.- Muller,W.E., Wollert,U. (1973). Mencionados por referencia 175.
- 227.- Sellers,E.M., Naranjo,C.A., Abel,J.G., Piaksky,K.M., Sander,P. --- (1980). Mencionados por referencia 211.
- 228.- Maynert,E.W., Marezynski,T.J., Browning,R.A. (1975). Mencionados - por referncia 116.
- 229.- Camerman & Camerman (1970-1972). Mencionados por referencia 119.