



005704
2e1
**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE QUIMICA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**DISTRIBUCION DE LA OXICARBAMAZEPINA Y SU
PRINCIPAL METABOLITO
(10.11-DIHI-DRO-10-HIDROXI-CARBAMAZEPINA)
EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS SANGUINEOS**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRO EN CIENCIAS QUIMICAS

(FARMACIA - QUIMICA - FARMACEUTICA)

P R E S E N T A:

Q.F.B. Norma Angélica Noguez Méndez



MEXICO. D. F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

259545



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

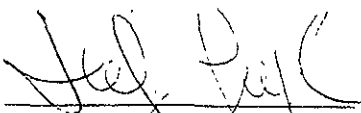
JURADO ASIGNADO

**PRESIDENTE
PRIMER VOCAL
SECRETARIO
PRIMER SUPLENTE
SEGUNDO SUPLENTE**

Dra. Elia Naranjo Rodríguez
Dr. Francisco López Muñoz
M. en C. Inés Fuentes Noriega
M. en C. Lourdes Mayet Cruz
M. en C. Adriana Domínguez Ramírez


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

ASESOR DEL TEMA



M. en C. Helgi Hung Cook

SUSTENTANTE



Q.F.B. Norma Angélica Noguez Méndez

DEDICATORIA.

A Dios por estar siempre conmigo en el inicio de cualquier empresa.

A la memoria de mi madre María de Jesús Ignacia porque no pudo ver lo que soy ahora.

A mi esposo Alejandro por su amor y su apoyo en cualquier proyecto que emprendo.

A mis pequeños Leonardo y Daniela que son lo más preciado que Dios me ha regalado.

A mi hermano Nelson del que siempre he recibido su apoyo cuando lo he necesitado.

A mi amiga Irma que siempre me alentó para terminar este trabajo.

A mis amigas Berta y Alejandra que finalmente ven concluido este proyecto.

A mis amigos de la maestría Eduardo, Clara y Jesús por su amistad y su compañerismo.

"LA EXCELENCIA NO ES PRIVILEGIO DEL SUPERDOTADO, SINO DEL AUTENTICO SER HUMANO QUE SE HA COMPROMETIDO CON LA VIDA"

Agradezco a cada uno de los sinodales
y a mi asesora por sus valiosas aportaciones
para la realización de este trabajo.

TABLA DE CONTENIDO.

CONTENIDO.	PÁGINA.
CAPÍTULO I	
<i>Introducción</i>	1
CAPÍTULO II	
<i>Generalidades</i>	2
2.1 Nombre del Fármaco.	2
2.2 Nombre Químico de la substancia	2
2.3 Estructura Química.	2
2.4 Fórmula condensada.	2
2.5 Peso molecular.	2
2.6 Solubilidad.	2
2.7 Grupo Terapéutico.	3
2.8 Forma farmacéutica y dosis.	3
2.9 Propiedades farmacológicas.	3
2.10 Uso terapéutico	9
2.11 Tolerabilidad	9
2.12 Interacciones Farmacológicas.	11
2.13 Dosis y Administración.	11
CAPITULO III	
<i>Parte Experimental</i>	
3.1 Método Analítico para la cuantificación de oxycarbamazepina (OCZ) y su principal metabolito hidroxycarbamazepina (HCBZ) en plasma y paquete globular	13
3.1.1 Adquisición de estándares.	13
3.1.2 Reactivos.	14
3.1.3 Soluciones.	14
3.1.4 Equipo.	14
3.1.5 Procedimiento.	15
3.2 Validación del método analítico para la cuantificación de oxycarbamazepina y su principal metabolito.	16
3.3.1 Validación del método analítico para la cuantificación del principal metabolito de la oxycarbamazepina en paquete globular	19

3.3.8 Estabilidad de la hidroxycarbamazepina (HCBZ) en sangre a temperatura ambiente	23
3.4 Unión de hidroxycarbamazepina a proteína plasmática utilizando el método de diálisis al equilibrio.	23
3.5 Estudio "in vivo" de unión de hidroxycarbamazepina a paquete globular	24
3.5.1 Análisis de datos	25

CAPÍTULO IV

Resultados

4.1 Validación del método analítico empleado para la cuantificación de laoxicarbamazepina y su principal metabolito en plasma y paquete globular.	26
4.2 Estudio de la distribución de la hidroxycarbamazepina en plasma y paquete globular	43

CAPÍTULO V

<i>Discusión de Resultados</i>	51
--------------------------------	----

CAPÍTULO VI

<i>Conclusiones</i>	59
---------------------	----

CAPITULO VII

<i>Bibliografía</i>	61
---------------------	----

APÉNDICE A

Conceptos de Epilepsia

APÉNDICE B

Oxicarbamazepina: Indicaciones terapéuticas contra indicaciones reacciones secundarias y adversas

APÉNDICE C

Hoja de consentimiento

RESUMEN

La oxycarbamazepina (OCZ) es uno de los antiepilépticos más nuevos, el cual es frecuentemente utilizado en nuestro país. Estudios recientes han demostrado que en humanos, se metaboliza extensamente a su metabolito 10-hidroxicarbamazepina (HCBZ), el cual presenta actividad antiepiléptica.

Dado que su estructura química es semejante a la carbamazepina, es posible que presente un patrón de distribución similar a esta última, sin embargo, a la fecha, no existen reportes en la literatura científica internacional acerca de ello.

Por lo que, se realizó el presente trabajo con el fin de determinar la afinidad del metabolito (HCBZ) de la oxycarbamazepina a los componentes sanguíneos.

El grado de unión a proteínas plasmáticas se determinó utilizando el método de diálisis a 37°C y pH de 7.4.

Para determinar el grado de unión a glóbulos rojos, se llevó a cabo un estudio en 9 voluntarios clínicamente sanos, a los cuales se les administró una dosis oral única de 600mg de oxycarbamazepina en ayunas. Se tomaron muestras sanguíneas a las 0, 0.75, 1, 3, 4, 5, 6, 8, 11, 24, 32, 48 y 56 horas, se separó el plasma, guardándose en congelación y el paquete globular en refrigeración hasta el momento de su análisis. Las muestras se analizaron utilizando un método de cromatografía de líquidos de alta resolución.

Los resultados demostraron, que la unión del metabolito de la oxycarbamazepina a proteínas plasmáticas fue bajo, de 36.8 % \pm 0.90 en cambio, presentó mayor afinidad por paquete globular. El valor promedio de la relación plasma paquete globular en los intervalos de 0.75 a 48 horas fue de 1.1 \pm 0.2.

Sobre la base de los resultados obtenidos se establece que, en los casos de pacientes cuyos niveles se encuentren dentro del rango terapéutico propuesto (15 a 30 μ g/ml) y no respondan a la terapia sería conveniente cuantificar el fármaco en plasma y paquete globular con el fin de establecer una terapia más racional.

(HCBZ) hidroxicarbamazepina, (OCZ) oxycarbamazepina.

ABSTRACT

Oxcarbazepine (OCZ) is a new antiepileptic drug closely related to carbamazepine (CBZ). In humans oxcarbazepine is rapidly and almost completely converted to 10-hydroxycarbamazepine (HCBZ) and this metabolite has similar antiepileptic effects to that of CBZ. Therefore, it is believed, that OCZ and his metabolite have a similar distribution than CBZ.

In this aim the distribution of HCBZ, the main metabolite of oxcarbazepine, was investigated in plasma and red cells.

In vitro studies of plasma binding of HCBZ were carried out by a dialysis technique at 37°C and pH 7.4.

Determination of *m vivo* red cells binding was carried out, after the oral administration of 600 mg of OCZ to nine healthy volunteers. Blood samples were withdrawn for the next 56 h and packed red cells were separated from plasma by centrifugation and then analyzed by HPLC

Results showed that the *in vitro* protein binding of HCBZ was low. The mean bound concentration ranged from 36.8% \pm 0.90, however an affinity of HCBZ to red corpuscle was 1.1 \pm 0.2. These results have demonstrated that the metabolite of OCZ has affinity for this compartment

Our observation indicate that HCBZ red blood cells concentrations together with plasma measurements could be useful in cases of inefficacy or toxicity in order to make the appropriate drug adjustments.

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina fue introducida hace 25 años en los Estados Unidos de América, y desde entonces ha sido el fármaco de elección para el tratamiento de las convulsiones tónico clónicas generalizadas, parciales y en la neuralgia del trigémino. Por su eficacia y la poca información sobre sus efectos adversos, la carbamazepina fue aceptada para su uso tanto en monoterapia como politerapia.

En algunos pacientes, sin embargo, se presentan efectos adversos relacionados con la dosis, incluyendo desvanecimiento, diplopía y ataxia y se han relacionado con su principal metabolito activo la 10,11-epoxi-carbamazepina (1,2,3,4), por lo que se evaluó la eficacia y seguridad de su análogo, denominado oxycarbamazepina.

La oxycarbamazepina (OCZ) fue diseñada incluyendo un grupo ceto ligado a la posición 10 del anillo azepina con la finalidad de evitar la formación del epóxido y así disminuir los efectos adversos, incluyendo la teratogenicidad, la cual se presenta en politerapia, en donde los niveles séricos de este metabolito son relativamente altos (2,3,5). Se sabe que en el hombre, la oxycarbamazepina se absorbe por completo en el tracto gastrointestinal y se metaboliza extensamente formando dos metabolitos: la 10-hidroxicarbamazepina (HCBZ) y el trans-diolcarbamazepina (DHCBZ). Se ha demostrado que el 10-hidroxicarbamazepina (HCBZ) tiene propiedades antiepilépticas (3,5).

Dicho metabolito se distribuye ampliamente en el organismo sin presentar ninguna afinidad a un tejido en particular (6). Como sustancia lipofílica neutra (coeficiente de partición 8.8 a 25 °C n-octanol / buffer de fosfatos pH=7.4) (7), el metabolito activo de la OCZ es capaz de difundirse rápidamente a través de las diferentes membranas y barreras del organismo (8), sin embargo, a la fecha no se conoce el papel de los componentes celulares principalmente los eritrocitos, como un compartimento de equilibrio.

Con base en lo anterior, se desarrolló el presente trabajo, cuyo objetivo fue determinar el grado de unión del metabolito monohidroxiado de la oxycarbamazepina a los diferentes compartimentos sanguíneos.

GENERALIDADES

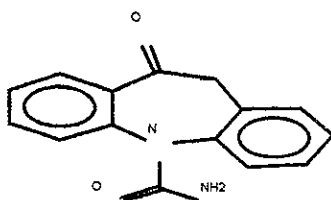
DESCRIPCIÓN.**2.1 NOMBRE DEL FÁRMACO.**

Oxicarbamazepina.

2.2. NOMBRE QUÍMICO DE LA SUSTANCIA.

10,11-dihidro-10-oxo-5H-dibenz [b,f] azepine-5-carboxamide

Dibenzozepina derivado, estructuralmente relacionado a la carbamazepina.

2.3 ESTRUCTURA QUÍMICA

OXICARBAMAZEPINA (OCZ)

2.4 FORMULA CONDENSADA

$C_{15}H_{12}N_2O_2$

2.5 PESO MOLECULAR

252

2.6 SOLUBILIDAD

La oxycarbamazepina y su derivado monohidroxilado (HCBZ) son compuestos lipofílicos neutros que presentan muy baja solubilidad en agua (9)

La solubilidad de la oxycarbamazepina es de 0.13 g/l y de su metabolito activo HCBZ es de 4.2 g/l a 37°C en agua

2.7 GRUPO TERAPÉUTICO.

Antiepilépticos

2.8 FORMA FARMACÉUTICA Y DOSIS.

Tabletas disponibles en dosis de 300 mg y 600 mg

2.9. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS.

2.9.1. ESTUDIOS FARMACODINÁMICOS.

La Oxicarbamazepina (OCZ) y su principal metabolito 10,11 -dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (HCBZ), presentan una actividad antiepiléptica comparable con la obtenida con carbamazepina como se demuestra en los modelos animales (7). En estudios in vivo el metabolito monohidroxilado de la OCZ demostró tener potencial terapéutico en el control de crisis parciales y tónico clónicas generalizadas (3)

El mecanismo de acción de la OCZ sólo se ha aclarado parcialmente; sin embargo, se sabe que la oxycarbamazepina bloquea los canales de sodio e inhibe la generación de potenciales de acción repetitivos en el foco epiléptico. (5)

2.9.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS.

Después de su ingestión la oxycarbamazepina, es rápidamente metabolizada a 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (HCBZ). Este metabolito está presente en el plasma en mayor concentración que el fármaco original y se cree que es el principal compuesto activo (5,6)

2.9.2.1.ABSORCIÓN

La absorción de la oxycarbamazepina en humanos ha sido investigada en base a los perfiles de concentración plasmática y de excreción urinaria de su metabolito monohidroxilado (HCBZ).

Schutz y cols. (11) demostraron que la absorción es casi completa de una dosis de 400mg de oxycarbamazepina en dos voluntarios sanos y que la concentración plasmática de la HCBZ es comparable a la obtenida cuando se administra el metabolito por sí solo tanto en animales (ratas y perros) como en humanos.(7)

La OCZ se administra por vía oral (12). Su concentración plasmática máxima (Cmax) es de aproximadamente de 1mg/L, la cual se alcanza en las primeras horas (1-2.5 h) después de la administración de una dosis única de 600mg (13). En este estudio su principal metabolito, la hidroxycarbamazepina fué detectada en mayor concentración que la oxycarbamazepina, con una Cmax de 7.4 mg/L a las de 7 horas.

Kristensen y cols. (14) encontraron una Cmax de 4.6 mg/L para HCBZ a las 8 horas después de una administración oral de una dosis de 600 mg

Los niveles en el estado estacionario después de la administración repetida de 300 mg de OCZ dos veces al día se encuentran entre 5 a 12 mg/L (3).

La concentracione plasmática de la 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina en el estado estacionario fueron nueve veces más altas que las concentraciones plasmáticas del fármaco original. Existe una relación lineal entre la concentración plasmática del fármaco, como del metabolito (HCBZ) y la dosis administrada (5,14,15,16,17).

Augusteijn y van Parys (19) describieron la siguiente relación entre la concentración plasmática del derivado monohidroxilado (HCBZ) y la dosis de oxycarbamazepina (OCZ), en el rango de 300 a 2700 mg/día :

[HCBZ] en mg/L = 0.93 x dosis de OCZ en mg/kg.

Mayet y cols. (20) realizaron un estudio sobre influencia de la dieta en la biodisponibilidad del metabolito de la OCZ en 9 voluntarios sanos a los cuales se les administró una dosis oral única de 600 mg de OCZ, las dietas fueron. ayuno, adieta con alto contenido de lípidos (45% de los lípidos, 25% de los carbohidratos y 30% de las proteínas) y una dieta con alto contenido de carbohidratos (45% de los carbohidratos, 30% de los lípidos y 25% de las proteínas), encontrándose que las diferentes dietas no afectan la absorción del fármaco.

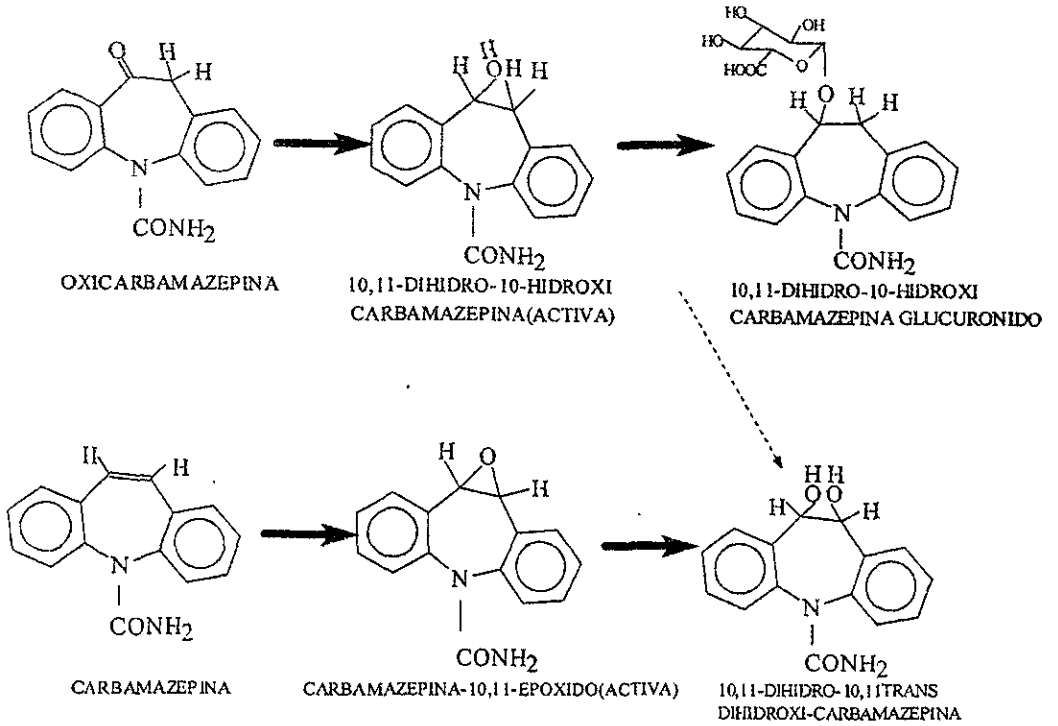
2.9.2.2 DISTRIBUCIÓN

La oxycarbamazepina y su metabolito se distribuyen ampliamente en el cuerpo sin presentar ninguna afinidad a un tejido en particular (6). Como sustancia lipofílica neutra, el metabolito activo de la OCZ es capaz de difundirse rápidamente a través de las diferentes membranas y barreras del organismo. Esta sustancia puede también atravesar la barrera hematoencefálica. (12). El volumen de distribución del 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina es aproximadamente 0.7 a 0.8 L/kg.

2.9.2.3 METABOLISMO

La oxycarbamazepina es un ceto-análogo de la carbamazepina, que al sustituir el doble enlace entre el C-10 y C-11 por un grupo ceto se previene su oxidación, y se reduce rápidamente mediante una aldo-ceto reductasa para producir la 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina. Este metabolito se conjuga con la UDP-glucuroniltransferasa microsomal y en menor cantidad se oxida a 10,11-trans-dihidroxi carbamazepina (DHCBZ) metabolito común a ambas: carbamazepina y oxycarbamazepina como se muestran la fig. 2.1 (6,11,15,16,20). La velocidad de conversión de la oxycarbamazepina a 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina no se ve alterada por la administración crónica.(15)

FIGURA 2.1. METABOLISMO DE LA OXICARBAMAZEPINA Y LA CARBAMAZEPINA



relación a sus metabolitos, mientras que en mandriles y en el hombre existen niveles bajos del compuesto original en los que el metabolito hidroxycarbamazepina está presente en concentraciones altas.(21)

Isojarvi y cols. (10) determinaron que reemplazando la CBZ por OCZ se puede restablecer la función tiroidea normal en pacientes con epilepsia. Dado que la carbamazepina induce el decremento de la concentración sérica de la hormona tiroidea debido a que se potencia su degradación por la inducción de las enzimas oxidativas P₄₅₀ del hígado y afectando de esta forma la función miocordial.

Este estudio se realizó en 12 pacientes con epilepsia, durante 5 años. La dosis de CBZ fue de 571 ± 136 mg la cual se fue reemplazando paulatinamente con OCZ cuya dosis fue de 1000 ± 320 mg.

Un gran problema de la carbamazepina (CBZ) y muchos otros antiepilépticos es la inducción enzimática. Kerr y cols.(22) evaluaron la contribución de la enzima CYP3A4, en la formación del 10,11-epoxicarbamazepina, metabolito activo de la carbamazepina, encontrándose que esta enzima contribuye en un 60-80% en la biotransformación.

La enzima CYP2C8 que participa en la formación de los metabolitos fenólicos en la vía metabólica de la carbamazepina contribuye en menor grado. En el caso de la oxycarbamazepina existen diferencias importantes, pues este fármaco no es metabolizado vía citocromo P450 y se biotransforma vía cetereductasa hepática (23,24), evitando con ello la inducción enzimática

2.9.2.3 ELIMINACIÓN

Aproximadamente el 96% de una dosis de oxycarbamazepina marcada se excreta por vía renal en forma de metabolito y menos del 1% como fármaco inalterado (11). La oxycarbamazepina desaparece rápidamente del plasma, lo cual es indicativo de su conversión a 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (HCBZ). En pacientes a los cuales

oxicarbamazepina desaparece rápidamente del plasma, lo cual es indicativo de su conversión a 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (HCBZ). En pacientes a los cuales se les administraron conjuntamente otros antiepilépticos la vida media es de 1-2.5 h (15) mientras que en voluntarios sanos 2.5-5 horas (13,14). La vida media del 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina es aproximadamente de 8.4 horas en una población de pacientes epilépticos (15) y de 14 a 26.5 horas en voluntarios sanos (12,13). El amplio rango de valores en la vida media puede ser reflejo de las diferencias en edad en la población estudiada.

Dickinson y cols. (15) realizaron el estudio farmacocinético de la OCZ (dosis 600 mg) y de su metabolito (HCBZ) en el estado estacionario durante tres meses, en pacientes epilépticos co-medicados con otros antiepilépticos (carbamazepina, fenitoina, metilfenobarbitona, clonazepam, clobazam, primidona y valproato), reportaron que la vida media de eliminación fue de 1.0 a 2.5 h para la OCZ y para su metabolito monohidroxilado fue de 8.4 h esta vida media es menor a la que reporta Kristensen y cols. (14) que fue de 19.3 h en 7 voluntarios sanos, pero es similar a la reportada por Feldemann y cols. (7) que fue de 8-10 horas en 2 voluntarios sanos. La vida media de eliminación del metabolito no se ve alterada aún en la medicación continúa, ni con el uso de otros antiepilépticos, en los cuales el metabolismo se lleve a cabo por vía oxidativa

En este estudio también se determinó la depuración aparente del fármaco original (OCZ) resultando de 2.5 L/kg, lo cual sugiere que substancialmente existe una eliminación por efecto del primer paso. Los niveles plasmáticos en el estado estacionario tanto del fármaco como su metabolito (HCBZ) están linealmente relacionados con la dosis y los niveles del metabolito son 9 veces más altos que los niveles del fármaco original.

En otros estudios se ha encontrado una meseta en el perfil de concentración plasmática-tiempo indicativo probablemente de un proceso de saturación, incluso se ha sugerido que un factor adicional de este comportamiento sea la recirculación enterohepática de la hidroxycarbamazepina (3,13,14)

La velocidad de eliminación de oxycarbamazepina o de su derivado monohidroxilado no se modifica significativamente después de la administración crónica de este fármaco (3,15)

2.9.2.4 MONITOREO TERAPÉUTICO DEL FÁRMACO

El índice terapéutico de la oxycarbamazepina reportado por Ciba-Geigy es de 15-30 µg/ml. En la actualidad se están realizando los estudios clínicos que avalen este intervalo.

Los datos obtenidos hasta el momento no muestran una correlación entre la incidencia de efectos adversos serios y una concentración plasmática en particular, aunque se puede presentar hiponatremia a altas dosis.

Aún cuando la hiponatremia está asociada con la administración de la carbamazepina (27), el efecto parece ser más pronunciado con la administración de OCZ, ya que los niveles plasmáticos del sodio decrecen de 137.5 mmol/L a 128.5mmol/L. Los resultados mostraron que el grado de hiponatremia esta linealmente relacionado con la dosis(> 24 mg/kg/día) de la OCZ y la concentración plasmática del 10,11-dihidro-10 hidroxycarbamazepina (HCBZ).(28,29)

J-M. Cardot y cols. (26) llevaron a cabo un estudio en 10 pacientes, administrándoles OCZ como único fármaco en dosis de 450-750 mg por Kg de peso durante dos semanas.

Para investigar la posibilidad de que la saliva pudiera ser un fluido biológico alternativo para cuantificar el metabolito HCBZ en el monitoreo de la terapia con OCZ se tomaron 30 pares de muestras de sangre y saliva durante 24 horas. Los autores concluyeron que no es apropiado el empleo de saliva en lugar de plasma para el monitoreo de la oxycarbamazepina.

2.10 USO TERAPÉUTICO

Es un agente efectivo en el tratamiento de crisis parciales o tónico clónicas generalizadas, neuralgia del trigémino y desordenes afectivos (5).

A la fecha que no existe suficiente información acerca de la eficacia de la OCZ en neuralgia trigeminal y desordenes afectivos, mientras que su eficacia en pacientes con epilepsia está bien sustentada

2.11 TOLERANCIA

Los efectos adversos (diplopia, dolor de cabeza, mareos y náuseas) asociados con la terapia de la carbamazepina han sido atribuidos a su metabolito activo, el epóxido (27,30,32). Aun cuando no se conoce a ciencia cierta la toxicidad del epóxido (31), el interés clínico de la oxycarbamazepina radica en que no se metaboliza vía citocromo P₄₅₀, por lo que sus reacciones adversas son menores.

Estas suelen ser de naturaleza pasajera, se producen ante todo al principio del tratamiento y generalmente desaparecen al continuar con el mismo. Los efectos colaterales más comunes que se han reportado durante la fase de dosificación inicial son fatiga, vértigo, ataxia y en ocasiones hiponatremia. (5).

A finales de 1990, se llevó a cabo en Escandinavia un estudio multicéntrico aleatorio, en el cual incluyeron a 235 pacientes epilépticos recientemente diagnosticados con crisis convulsivas tónico clónicas generalizadas o parciales con o sin generalización. De los 235 pacientes en 165 de ellos se evaluó la eficacia de OCZ y en 190 se evaluó su tolerancia. La dosis media de CBZ fué de 684 mg/día y la media de OCZ fué 1000 mg/día. Las concentraciones obtenidas de CBZ: 7.56 µg/ml y del metabolito de la OCZ fue 15.27 µg/ml mostraron que ambos fármacos presentaban la misma eficacia, sin embargo, que lo encontrado en otros estudios, los efectos adversos fueron menores después de la administración de la OCZ (33)

En cuanto los efectos adversos después de monoterapia y politerapia con oxycarbamazepina se encontró que la frecuencia de efectos adversos es más alta en el grupo con politerapia y el más frecuente de los efectos adversos es el exantema (7-11%), pero los efectos adversos relacionados con el SNC (cansancio, desvanecimiento/vértigo, ataxia, problemas de la memoria, dolor de cabeza, trastornos del sueño, temblor) son semejantes en ambos grupos (5)

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

Sistema Nervioso Central y Periférico.

A menudo, fatiga y en ocasiones vértigo, trastornos de la memoria, cefaleas, temblor, trastornos del sueño; raramente labilidad psíquica, tinnitus, ataxia, depresión, trastornos visuales y ansiedad.

Tracto Gastrointestinal.

En ocasiones náuseas y reacciones de hipersensibilidad como eritemas.

Sangre.

Descenso en el recuento leucocitario (fluctuante pasajero).

Hígado.

En ocasiones, aumento ligero de las transaminasas, en casos aislados, aumento ligero de la fosfatasa alcalina.(9)

La OCZ se utiliza y está registrada en Dinamarca para tratar otras patologías: como la neuralgia del trigémino y trastornos maniaco-depresivos. La CBZ y la OCZ tienen la misma estructura molecular que los antidepresivos tricíclicos, por lo que también se pueden utilizar para tratar espasticidad, principalmente en pacientes traumatizados.

Aún no se conoce el potencial teratogénico de la oxycarbamazepina en humanos (34)

2.12 INTERACCIONES FARMACOLOGICAS

A diferencia de lo establecido con otros fármacos antiepilépticos, la oxycarbamazepina y su metabolito son depurados del organismo por un proceso no oxidativo, incluyendo la reducción de la cetona y O-glucuronización. Estos procesos no dependen del citocromo P450. (35,36,37)

El metabolismo de otros antiepilépticos no se ve incrementado por el uso de OCZ. La oxycarbamazepina no interacciona con la warfarina (38); sin embargo, la disponibilidad sistémica de la fenodipina puede verse disminuida en aproximadamente un 30% por la inducción de la isoenzima P450 III A después de la administración de 450 mg de OCZ dos veces al día en 8 voluntarios, sin embargo, la relevancia clínica de esta interacción no es muy clara. (39)

La farmacocinética de la oxycarbamazepina no se ve influenciada por la eritromicina, cimetidina o dextropropoxifeno. La coadministración de verapamilo produce una disminución de la $C_{máx}$ en un 20% y del área bajo la curva del 10,11-dihidro-10-hidroxicarbamazepina. Al administrar oxycarbamazepina a pacientes que están tomando anticonceptivos, se observará una reducción de la concentración hormonal plasmática que puede conducir al fracaso del tratamiento con anticonceptivos; lo cual puede evitarse administrando anticonceptivos con niveles estrogénicos más altos (40).

2.13 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.13.1 DOSIS.

En mono y politerapia, el tratamiento con OCZ debe de iniciarse gradualmente y la dosis debe ser ajustada de acuerdo a las necesidades del paciente.(41)

ADULTOS.

Monoterapia: la dosis de inicio debe ser de 300 mg una vez al día, y debe ser incrementada hasta obtener una respuesta óptima. Las dosis utilizadas en la práctica clínica va de 600 - 1200 mg/día.

Politerapia, en pacientes con crisis tónico clónico generalizadas (Apéndice A). La dosis inicial debe ser de 300 mg una vez al día, la dosis se puede incrementar gradualmente hasta obtener la respuesta deseada La dosis de mantenimiento va de 900 - 3000 mg/día (41)

NIÑOS

La experiencia con OCZ en niños es limitada y no hay evidencias clínicas en niños menores de tres años. En vista de esto, las dosis recomendadas son las siguientes: La dosis inicial es de 10 mg/kg/día, y la dosis debe incrementarse hasta el control de las crisis, según sean las circunstancias particulares de cada caso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 30 mg/kg por peso corporal. Si las crisis aún no se controlan, la dosis puede incrementarse individualmente a razón de 10 mg/kg/día. (41)

2.13.2 ADMINISTRACIÓN.

Aun cuando en algunos casos se utiliza el régimen de dos veces al día, en general, se recomienda el de tres veces al día. Las tabletas pueden ingerirse durante o después de los alimentos. (41)

***PARTE
EXPERIMENTAL***

3.1 MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE OXICARBAMAZEPINA Y SU PRINCIPAL METABOLITO (HCBZ) EN PLASMA.

3.1.1 ADQUISICIÓN DE ESTÁNDARES.

Los siguientes fármacos y /o metabolitos: Oxicarbamazepina (OCZ), trans-10,11-dihidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina (DHCBZ), 10-hidroxi-10,11 -dihidro-carbamazepina (HCBZ), y el 9-hidroximetil-10-carbamoilacridane (estándar interno) fueron amablemente donados por Ciba-Geigy (Base, Switzerland).

3.1.2 REACTIVOS

Etanol Absoluto, RA Merck lote 2041146

Acetonitrilo, Aldrich HPLC lote 15813 PX

Acetato de Etilo, Fisher Scientific lote 900540

Alcohol Metílico, Mallinckrodt ChromaR HPLC lote 8041KEGP

Ácido Nítrico RA Merck

Hidróxido de Sodio R.A. Merck

Fosfato monobásico de potasio R.A. Baker

Fosfato dibásico de sodio anhidro R.A. Baker

Agua deionizada en un Milli-QMR Water System (Millipore).

3.1.3 Soluciones

Solución de hidróxido de sodio 2 M.- Pesar 40 g de hidróxido de sodio disolver en agua libre de carbonatos y aforar a 500 mL.

Solución de ácido nítrico al 0.1%.- Tomar con pipeta automática 110 μ l de ácido nítrico 90% y adiciónale 100 mL de agua destilada.

Estándar Interno.- Pesar 0.5 mg de 9-hidroximetil-10 carbamoilacridano y disolver en 1000 mL de acetato de etilo Esta solución es estable hasta por 4 meses a 4°C.

Solución reguladora de fosfatos a pH 7.4. Pesar y disolver 500 mg de fosfato dibásico de sodio anhidro y 301 mg de fosfato monobásico de potasio en agua para obtener 1000 mL.

3.1.4 EQUIPO

Cromatógrafo de líquidos Waters equipado con una bomba isocrática (modelo M-45), un inyector con loop de 25 μ L, detector de arreglo de diodos (modelo 991), base de datos Power Mate SX Plus e impresora.

Columna ODS C18 (250 x 4.6 mm D I., tamaño de partícula de 5 μ m)

Fase móvil: Agua:MeOH:ACN (55:40:5)

Flujo . 1mL/min

Absorbancia 212 nm.

Dializador. Spectra / Por de cinco celdas y membranas de acetato de celulosa de (0.45 μ m y 25 mm de diámetro).

3.1.5 PROCEDIMIENTO

El método analítico empleado fue el propuesto por Kumps y cols. (42) con algunas modificaciones

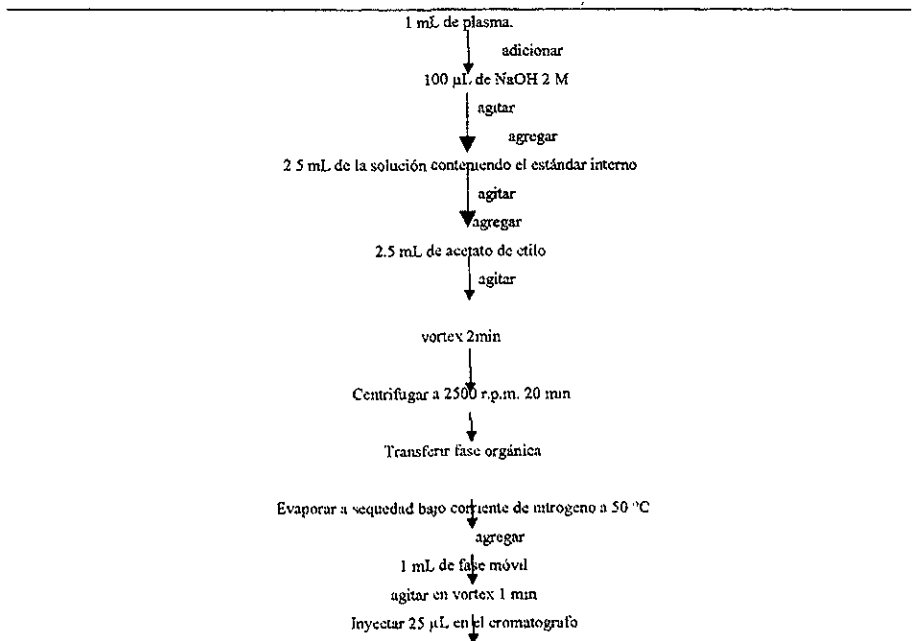
En un tubo para centrifuga de 10 mL, adicionar 1 mL de suero o plasma, agregar 100 μ L de NaOH 2M, mezclar y agregar 2.50 mL de la solución del estándar interno y 2.5 mL de acetato de etilo.

Agitar en un vortex 2 min a 20 r.p.m. y centrifugar. Transferir la fase orgánica a un tubo, evaporar a sequedad en un baño de agua a 50 °C y bajo corriente de nitrógeno.

Reconstituir la muestra con 1 mL de fase móvil, mezclar en un vortex e inyectar 25 μ L en el cromatógrafo.

En la fig No 3.1 se muestra el diagrama de extracción de la muestra resumido.

Fig. No. 3.1 Método I (Análisis de la hidroxycarbamazepina en plasma)



3.2 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA OXICARBÁMAZEPINA Y SU PRINCIPAL METABOLITO

Con el fin de tener un método analítico confiable, se evaluaron los parámetros de linealidad, precisión, exactitud y estabilidad.

3.2.1 PREPARACIÓN DE LAS SOLUCIONES EN PLASMA

Se prepararon 10 mL de una solución patrón que contenía 200 µg/mL de HCBZ (10-hidroxi-10,11-dihidrocarbamazepina), 50 µg/mL de OCZ (oxicarbamazepina) y 50 µg/mL de DHCBZ (trans-10,11-dihidroxi-10,11-dihidro-carbamazepina) en etanol.

De la solución patrón se toman 200 µL y se aforan con 2 mL de plasma libre de fármaco para obtener una concentración de 20 µg/mL de HCBZ, 5 µg/mL de DHCBZ y OCZ.)

Sol. A

De la **sol. A** tomar 1 mL y adicionarle 1 mL de plasma libre de fármaco (concentraciones: 10µg/mL de HCBZ, 2.5 µg/mL de DHCBZ y OCZ) **Sol. B.**

De la **sol. B** tomar 1 mL y adicionarle 1 mL de plasma libre de fármaco (concentraciones: 5 µg/mL de HCBZ, 1.25 µg/mL de DHCBZ y OCZ). **Sol. C**

De la **sol. C** tomar 1 mL y mezclarlo con 1 mL de plasma libre de fármaco (concentraciones: 2.5 µg/mL de HCBZ, 0.625 µg/mL de DHCBZ y OCZ) **Sol. D**

De la **sol. D** tomar 1mL y mezclarlo con 1 mL de plasma libre de fármaco (concentraciones: 1.25 µg/mL de HCBZ, 0.312 µg/mL de DHCBZ y OCZ). **Sol.E**

De la sol. E tomar 1 mL y mezclarlo con 1 mL de plasma libre de fármaco (concentraciones: 0.625 µg/mL de HCBZ, 0.156 µg/mL de DHCBZ y OCZ) Sol.F.

3.2.2 LINEARIDAD

Se prepararon 6 curvas en plasma añadiendo HCBZ, en el rango de concentración de 0.625 a 20 µg/mL y de 0.156 a 5 µg/mL para DHCBZ y OCZ, las cuales se analizaron por el método descrito. Se gráfico la relación de alturas de cada uno de los fármacos con respecto al estándar interno, contra la concentración de cada uno de ellos, a fin de determinar si la respuesta era lineal.

3.2.3 PRECISIÓN

Para determinar la variabilidad en un mismo día, se analizaron por sextuplicado muestras plasmáticas a las cuales se les adicionó HCBZ en el intervalo de concentración de 0.625 a 20 µg/mL y de DHCBZ y OCZ en el rango de concentración de 0.156 a 5 µg/mL y se cálculo el coeficiente de variación.

La repetibilidad en diferentes días se determinó analizando una vez al día soluciones de HCBZ (0.625 a 20 µg/mL) y de DHCBZ y OCZ (0.156 a 5 µg/mL) en 6 días diferentes preparadas el día del análisis

3.2.4 EXACTITUD

Se prepararon soluciones de HCBZ en etanol (0.625 a 20 µg/mL) y de DHCBZ, OCZ (0.156 a 5 µg/mL) y se evaporaron a sequedad. El residuo se reconstituyó con 1.0 mL de fase móvil y se inyectaron en el cromatógrafo.

A una matriz de plasma se añadieron concentraciones conocidas de HCBZ, DHCBZ y OCZ, las cuales se analizaron de acuerdo al procedimiento descrito (Método I) y se

inyectaron paralelamente a las muestras en solución. La recuperación se calculó como la relación de las alturas de las muestras plasmáticas y la obtenida de las muestras disueltas en etanol.

3.2.5 SENSIBILIDAD

Concentración mínima detectable. Se prepararon soluciones de HCBZ a concentraciones de 0.156 a 20 $\mu\text{g/mL}$, de DHCBZ y OCZ en concentraciones de 0.156 a 5.0 $\mu\text{g/mL}$ y se analizaron junto con muestras de plasma blanco, utilizando el método previamente descrito.

3.2.6. ESTABILIDAD DE HCBZ EN MUESTRAS PLASMATICAS.

Dado que el compuesto a cuantificar es el metabolito de la oxycarbamazepina (HCBZ) se procedió a determinar su estabilidad en este fluido preparando para ello muestras de concentración conocida (0.625 a 20 $\mu\text{g/mL}$) las cuales se guardaron en congelación hasta el momento de su análisis. Las muestras se analizaron a tiempo cero y después de su preparación a intervalos de 1 semana durante un mes utilizando el método I.

3.3 CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPAL METABOLITO DE LA OXICARBAMAZEPINA EN PAQUETE GLOBULAR

El método analítico utilizado para el análisis del paquete globular fue el mismo que para el análisis en plasma, excepto que el agente precipitante de proteínas NaOH 2M se sustituyó por HNO₃ 0.1%, debido a que en condiciones básicas se liberan fibrinógeno y bilirrubina lo cual impide una limpieza adecuada de la muestra, mientras que en condiciones ácidas se obtienen mejores resultados. El procedimiento utilizado para el análisis de la HCBZ se esquematiza en la figura 3.2

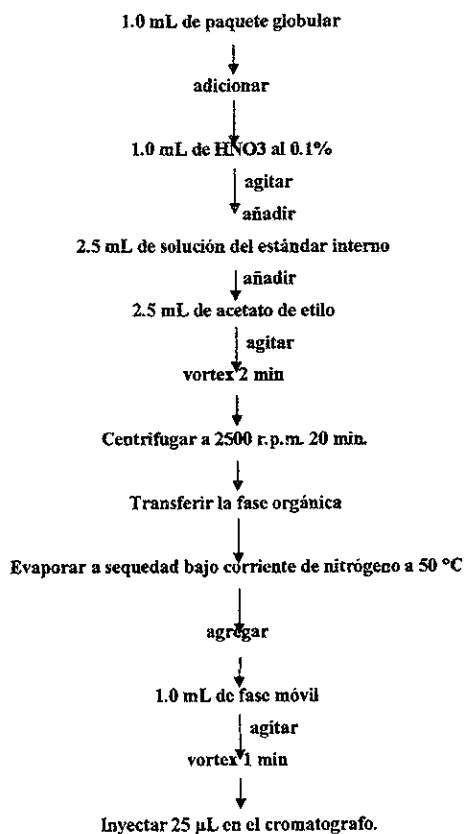
3.3.1. VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACIÓN DEL PRINCIPAL METABOLITO DE LA OCZ EN PAQUETE GLOBULAR

Se preparó una solución patrón de HCBZ y de OCZ en etanol para obtener una concentración final de 100 $\mu\text{g/mL}$ y de 50 $\mu\text{g/mL}$ respectivamente. **Sol.A"**.

De la solución A" se tomaron las siguientes alícuotas:

- a) 20 μL con 1 mL de paquete globular conc.= 2 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 1 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ
- b) 40 μL con 1 mL de paquete globular conc.= 4 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 2 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ
- c) 60 μL con 1 mL de paquete globular conc.= 6 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 3 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ
- d) 80 μL con 1 mL de paquete globular conc.= 8 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 4 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ
- e) 100 μL con 1 mL de paquete globular conc.= 10 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 5 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ.

Fig. 3.2. Método II (Análisis de la hidroxycarbamazepina en paquete globular)



3.3.2. LINEARIDAD

Se prepararon 6 curvas en paquete globular en el intervalo de 2 a 10 µg/mL y de 1 a 5 µg/mL conteniendo HCBZ y OCZ respectivamente las cuales se analizaron utilizando el método descrito en la figura 3.2. Se graficó la relación de altura de HCBZ y de OCZ con

respecto al estándar interno contra la concentración, a fin de determinar si la respuesta era lineal.

3.3.3. PRECISIÓN

Para determinar la variabilidad del método analítico en un mismo día se analizaron por sextuplicado muestras de paquete globular a los cuales se les adicionó HCBZ a concentraciones de 2 a 10 $\mu\text{g/mL}$, de OCZ 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$ y se calculó el coeficiente de variación.

3.3.4. EXACTITUD

Se prepararon soluciones de HCBZ (2 a 10 $\mu\text{g/mL}$) y de OCZ (1 a 5 $\mu\text{g/mL}$) en etanol las cuales se evaporaron a sequedad. El residuo se reconstituyó con 1 mL de fase móvil y se inyectaron 25 μL al cromatógrafo.

A partir de una matriz de paquete globular se prepararon muestras de concentración conocida de HCBZ (2 a 10 $\mu\text{g/mL}$) y de OCZ (1 a 5 $\mu\text{g/mL}$) las cuales se analizaron de acuerdo al procedimiento descrito en la fig 3.2 y se inyectaron paralelamente a las muestras arriba mencionadas.

La recuperación se calculó como la relación de altura de las muestras extraídas y las obtenidas con la solución en etanol

3.3.5. SELECTIVIDAD

Se analizaron soluciones de estándares de algunos de los fármacos más comúnmente empleados en clínica, a una concentración aproximadamente igual a la informada como terapéutica promedio.

Se empleó una matriz de plasma a la cual se le adicionaron 20 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y 5 $\mu\text{g/mL}$ de OCZ y los siguientes fármacos por separado.

FÁRMACOS	CONCENTRACIÓN ($\mu\text{g/ml}$)
Acido acetil salicílico	225
Acetaminofen	20
Defenilhidantoína	10
Cafeína	20
Fenobarbital	25
Diazepam	0.4

Las muestras fueron tratadas utilizando el método descrito en la **fig. 3.2 Método II**.

3.3.6.SENSIBILIDAD

Se prepararon soluciones de HCBZ en concentraciones de 1 a 2.5 $\mu\text{g/mL}$ y se analizaron por el método descrito en el método II, junto con muestras de paquete globular blanco.

3.3.7. ESTABILIDAD DE HCBZ EN PAQUETE GLOBULAR

A fin de establecer la estabilidad de HCBZ en paquete globular, se prepararon soluciones del fármaco de concentración conocida (2 a 10 $\mu\text{g/mL}$) y se guardaron en refrigeración (4°C) hasta el momento de su análisis. Se tomaron muestras a tiempo cero e intervalos de 1 semana durante 1 mes y se analizaron utilizando el método II, preparando paralelamente una curva patrón en paquete globular.

3.3.8 ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN SANGRE A TEMPERATURA AMBIENTE (25 °C)

Para establecer el equilibrio de las muestras en sangre total, se añadieron a muestras sanguíneas una concentración de 20 µg/mL de HCBZ a temperatura ambiente. Se dejaron reposar y se muestrearon a los 20, 55, 70 y 90 min y se centrifugaron. Las muestras se analizaron el mismo día de su preparación de acuerdo con los métodos descritos (Método I y II).

Paralelamente se preparó una curva patrón de plasma (0.625 a 20 µg/mL) y de paquete globular (2 a 10 µg/mL).

3.4. UNIÓN DE HCBZ A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS UTILIZANDO EL MÉTODO DE DIÁLISIS AL EQUILIBRIO

Para este estudio se preparó una curva en plasma en el intervalo de concentración de 0.625 a 20 µg/mL de HCBZ.

El equipo utilizado para éste trabajo es el que consta de un número de celdas dializantes de teflón. Estas celdas dializantes están diseñadas de tal manera que al unirse sellan la membrana (acetato de celulosa regenerada) y por lo tanto dividen el interior en dos compartimentos, uno a cada lado de la membrana. Se introduce una solución amortiguadora de fosfatos de pH 7.4 en uno de los compartimentos de la celda y la solución de HCBZ en plasma en el intervalo de concentración anteriormente mencionado, en el otro compartimento. Las celdas son ensambladas en el soporte se sumergen en un baño de agua a 37°C y 12 r.p.m. durante 8 horas después de este tiempo se tomaron las muestras del plasma dializado y se analizaron por el método I de la sección 3.1.5. Al mismo tiempo se preparó una curva patrón de HCBZ en plasma a las concentraciones de 0.625 a 20 µg/mL.

3.5 ESTUDIO "IN VIVO" DE UNIÓN DE HIDROCARBAMAZEPINA A PAQUETE GLOBULAR

Con el fin de establecer si el metabolito HCBZ de la oxycarbamazepina se une al paquete globular y de ser así determinar su afinidad por este componente sanguíneo se llevó a cabo el siguiente estudio donde participaron 9 voluntarios de sexo masculino, clínicamente sanos, verificando su estado de salud con pruebas de laboratorio tales como: biometría hemática, química sanguínea, función hepática, examen general de orina, etc.

Los voluntarios fueron informados de los objetivos, propósitos del estudio y efectos colaterales del medicamento (Apéndice B y C). Ninguno de los voluntarios tomó medicamentos, ni bebidas alcohólicas 2 semanas antes del estudio, ni durante el mismo. La edad de los voluntarios osciló entre 25 y 45 años, el peso corporal varió de 60-80 Kg.

Los voluntarios permanecieron en ayuno desde las 11:00 p.m. día anterior hasta las 4 horas después de la ingestión del medicamento. Se tomaron muestras sanguíneas a los tiempos: 0, 0.75, 1.5, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 8.0, 11.0, 24.0, 32.0, 48.0 y 56 hora, de las cuales se separó el plasma del paquete globular mediante centrifugación y se refrigeraron ambas muestras hasta el momento de su análisis.

La cuantificación de las concentraciones de oxycarbamazepina y su metabolito principal HCBZ se llevó a cabo en plasma y en paquete globular utilizando los métodos descritos en la sección 3.1.5 y 3.3.1 respectivamente.

En la tabla No. 1 se presenta las características físicas de cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio.

Tabla No.I Características físicas de cada uno de los voluntarios que participaron en el estudio de la unión de HCBZ a paquete globular.

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

3.5.1 ANÁLISIS DE DATOS

Los parámetros farmacocinéticos del metabolito HCBZ en cada uno de los voluntarios, fueron calculados empleando los paquetes computacionales: PC-NONLIN y JANA

Para calcular la relación paquete globular/plasma se dividió la concentración del metabolito HCBZ obtenida en glóbulos rojos entre la concentración de HCBZ obtenida en plasma a cada uno de los tiempos de muestreo.

La determinación de los tiempos medios de residencia TMR se efectuó de acuerdo al método descrito por Yamaoka, Nakagawa y Uno (44) y utilizando el paquete estadístico de Yusuke Tanigawara (45).

RESULTADOS

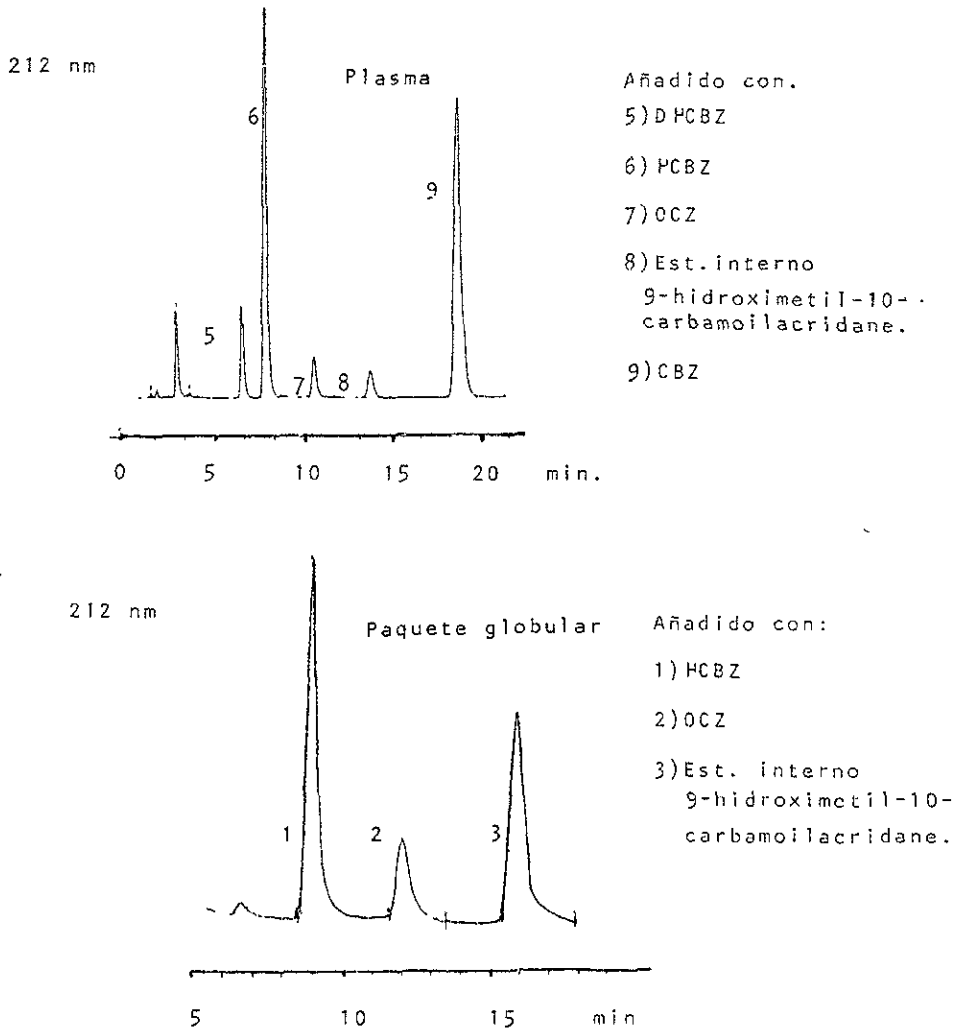
4.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO ANALITICO EMPLEADO PARA LA CUANTIFICACIÓN DE LA OXICARBAMAZEPINA Y SU PRINCIPAL METABOLITO HCBZ EN PLASMA Y EN PAQUETE GLOBULAR.

En la fig. 4.1 se presenta el cromatograma obtenido para la hidrocarbamazepina (HCBZ), dihidrocarbamazepina (DHCBZ), Oxicarbamazepina (OCZ), y el estándar interno en plasma. En la misma figura se muestra el cromatograma en paquete globular para la HCBZ, OCZ y estándar interno.

Esquema No 1 Tiempos de retención de los diferentes compuestos estudiados

FÁRMACO	PLASMA	PAQUETE GLOBULAR
DHCBZ	6.5	
HCBZ	8.4	8.36
OCZ	11.4	11.55
EST. INTERNO	14.6	15.43
CBZ	19.6	

FIGURA 4.1. CROMATOGRAMAS TÍPICOS DE LA OXICARBAMAZEPINA Y SU METABOLITO EN PLASMA Y PAQUETE GLOBULAR



4.1.1 LINEARIDAD

En la fig.4.2 se observa la linealidad del método analítico en plasma en los siguientes intervalos de concentración HCBZ 0.625 a 20.0 $\mu\text{g/mL}$, DHCBZ 0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$ y OCZ 0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$.

Mediante un análisis de regresión por el método de mínimos cuadrados usando el programa JUMP se obtuvieron los siguientes valores:

HCBZ pendiente 0.929, intercepto -0.10 y coeficiente de correlación de 0.9988.

DHCBZ pendiente 0.53, intercepto -0.19 y un coeficiente de correlación de 0.9940.

OCZ pendiente 0.41, intercepto -0.089 y coeficiente de correlación de 0.9969

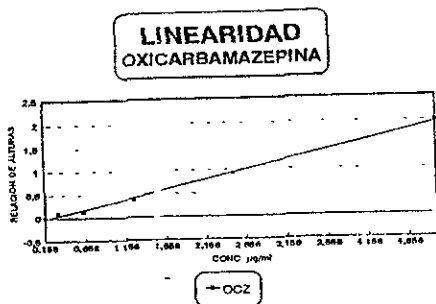
En la fig. 4.3 se presenta la linealidad del método analítico en paquete globular en el rango de concentración de 2 a 10 $\mu\text{g/mL}$ de HCBZ y de 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$ OCZ.

Mediante un análisis de mínimos cuadrados se obtuvieron las siguientes ecuaciones que describen la recta.

HCBZ pendiente 0.28, intercepto -0.23 y coeficiente de correlación de 0.9929.

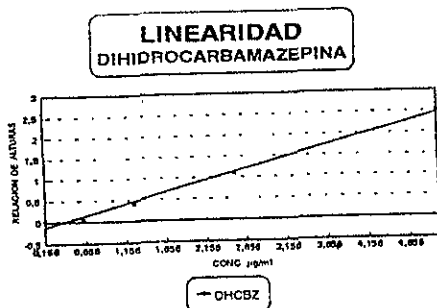
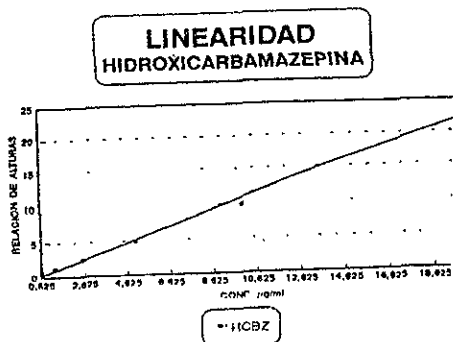
OCZ pendiente 0.094, intercepto -0.076 y un coeficiente de correlación de 0.9986.

Figura 4.2 LINEARIDAD DEL METODO ANALITICO POR CLAR PARA CUANTIFICAR A LA OXICARBAMAZEPINA Y SUS METABOLITOS HIDROXICARBAMAZEPINA (HCBZ) Y DIHIDROCARBAMAZEPINA (DHCBZ) EN PLASMA.



OXICARBAMAZEPINA (OCZ)
 $m = 0.4131$
 $r = 0.9969$

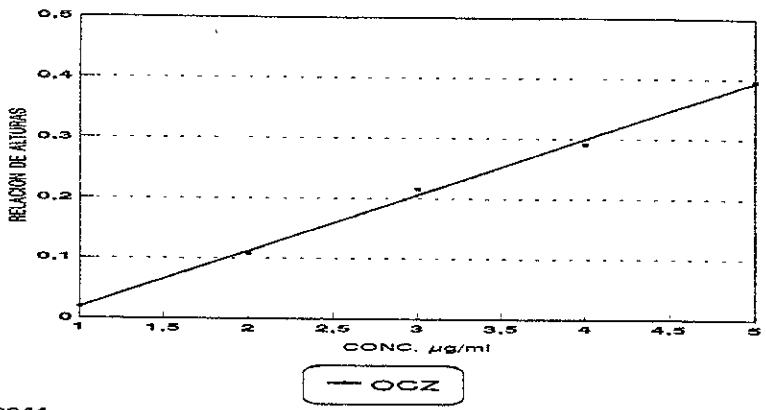
HIDROXICARBAMAZEPINA (HCBZ)
 $m = 0.929$
 $r = 0.9988$



DIHIDROCARBAMAZEPINA (DHCBZ)
 $m = 0.530$
 $r = 0.9940$

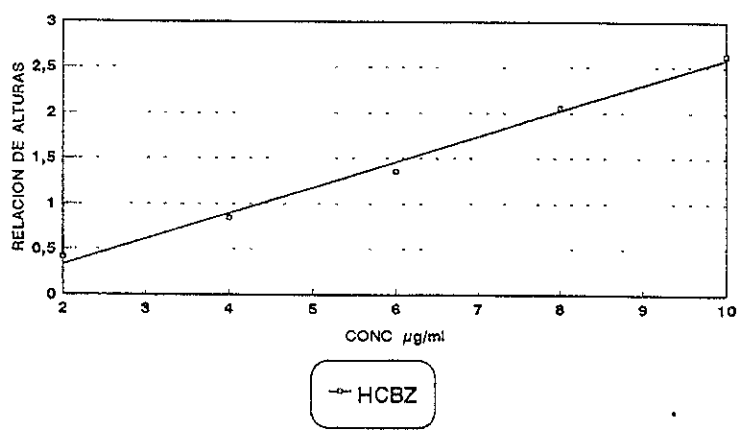
Figura 4.3 LINEARIDAD DEL MÉTODO ANALÍTICO POR CLAR PARA LA CUANTIFICACIÓN DE OXICARBAMAZEPINA Y SU METABOLITO EN PAQUETE GLOBULAR

**LINEARIDAD
OXICARBAMAZEPINA**



m = 0.0944
r = 0.9986

**LINEARIDAD
HIDROCARBAMAZEPINA**



m = 0.282
r = 0.9929

En las tablas 2 a 4 se presentan los análisis de varianza para las regresiones en plasma y las correspondientes tablas de la 5 y 6 corresponden a paquete globular.

TABLA No 2

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE REGRESION DEL HCBZ EN PLASMA

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado medio	F calc.	p=0.05
Regresión lineal	237.425	1	237.425	3457.517	0.00
Residual	0.274	4	0.069		
Total	237.699	5			

Parámetros Estimados de la Regresión.

Termino	Estimados	Error estándar	T	p =0.05
Intercepto	- 0.1048	0.1490	- 0.70	0.520
Pendiente	0.929	0.0158	58.80	0.000

$$r^2 = 0.9988$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9985$$

TABLA No 3

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE REGRESION DE DHCZ EN PLASMA.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado medio	F calc.	p =0.05
Regresión lineal	4.842	1	4.842	672.74	0.00
Residual	0.028	4	0.0072		
Total	4.87	5			

Parámetros Estimados de la regresión.

Termino	Estimados	Error estándar	T	p = 0.05
Intercepto	- 0.1954	0.0482	-4.05	0.015
Pendiente	0.530	0.0204	25.94	0.000

$$r^2 = 0.9940$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9926$$

TABLA No 4

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE REGRESION DE OCZ EN PLASMA.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrado	Grados de Libertad	Cuadrado medio	F calc.	p = 0.05
Regresión lineal	2.9322	1	2.9322	1306.342	0.00
Residual	0.0089	4	0.00224		
Total	2.9411	5			

Parámetros Estimados de la Regresión.

Termino	Estimados	Error estándar	T	p = 0.05
Intercepto	- 0.0891	0.0269	-3.31	0.0297
Pendiente	0.41317	0.114	36.14	0.00

$$r^2 = 0.9969$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9961$$

TABLA No.5

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE REGRESION DE HCBZ EN PAQUETE GLOBULAR.

Fuente de Variación	Suma de Cuadrados	Grados de Libertad	Cuadrado medio	F calc.	F tab. p = 0.05
Regresión Lineal	3.189	1	3.189	421.456	0.0003
Residual	0.022	3	0.008		
Total	3.211	4			

Parámetros Estimados para la Regresión.

Termino	Estimado	Error estándar	T	p = 0.05
Intercepto	- 0.234	0.091	-2.56	0.089
Pendiente	0.282	0.013	20.53	0.000

$$r^2 = 0.9929$$

$$r^2 \text{ ajustada} = 0.9905$$

TABLA No 6

RESULTADOS OBTENIDOS DEL ANALISIS DE REGRESION DE OCZ EN PAQUETE GLOBULAR.

Fuente de variación	Suma de Cuadrados	Grados de libertad	Cuadrado Medio	F calc.	p = 0.05
Regresión lineal	0.089	1	0.089	2193.116	0.000
Residual	1.21×10^{-4}	3	4.1×10^{-5}		
Total	0.089	4			

Parámetros Estimados de la Regresión.

Termino	Estimado	Error estándar	T	p = 0.05
Intercepto	- 0.0758	0.007	- 11.34	0.0015
Pendiente	0.0944	0.002	46.83	0.000

$$r^2 = 0.9986$$

$$r^2 = 0.9981$$

4.1.2 PRECISIÓN

En la Tabla No 7 se resumen los resultados de la precisión del método analítico en los siguientes intervalos de concentración. HCBZ 0.625 a 20 $\mu\text{g/mL}$, para DHCBZ 0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$ y de 0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$ para OCZ en plasma.

En la Tabla No 8 se presentan los datos en paquete globular en el intervalo de concentraciones de 2 a 10 $\mu\text{g/mL}$ para HCBZ y 1 a 5 $\mu\text{g/mL}$ para OCZ.

TABLA No 7

PRECISIÓN DEL ANÁLISIS DE HCBZ Y OCZ POR CLAR EN PLASMA

a) HIDROCARBAMAZEPINA (HCBZ).

INTRA - ANÁLISIS ($\mu\text{g/mL}$)ÍTER - ANÁLISIS ($\mu\text{g/mL}$)

Media	\pm D.E.	% C.V.	Media	\pm D.E.	% C.V.
0.654	\pm 0.03	5.32	0.60	\pm 0.04	8.15
1.21	\pm 0.05	4.35	1.19	\pm 0.10	9.15
2.41	\pm 0.11	4.60	2.41	\pm 0.23	9.69
4.79	\pm 0.22	4.66	4.76	\pm 0.42	9.00
10.03	\pm 0.41	4.09	9.89	\pm 0.96	9.71
23.38	\pm 1.23	5.26	24.54	\pm 1.21	5.17
Promedio		4.71			8.48

b) OXICARBAMAZEPINA (OCZ)

INTRA - ANÁLISIS ($\mu\text{g/mL}$)ÍTER - ANÁLISIS ($\mu\text{g/mL}$)

Media	\pm D.E.	% C.V.	Media	\pm D.E.	% C.V.
0.156	\pm 0.008	4.59	0.17	\pm 0.009	5.40
0.312	\pm 0.01	4.83	0.34	\pm 0.01	3.42
0.620	\pm 0.02	3.82	0.63	\pm 0.03	5.30
1.57	\pm 0.07	4.83	1.53	\pm 0.07	5.05
2.36	\pm 0.18	5.36	2.25	\pm 0.15	4.64
4.56	\pm 0.20	4.39	4.98	\pm 0.23	4.62
Promedio		4.64			4.74

TABLA No 8

PRECISIÓN DEL ANÁLISIS DE HCBZ Y OCZ POR CLAR EN PAQUETE GLOBULAR

a) HIDROCARBAMAZEPINA (HCBZ)

INTRA - ANÁLISIS (µg/mL)

ÍTER - ANÁLISIS (µg/mL)

Media	± D.E.	% C.V.	Media	± D.E.	% C.V.
1.88	± 0.01	4.48	2.01	± 0.03	8.01
3.97	± 0.02	2.51	4.11	± 0.05	5.76
6.33	± 0.05	4.41	6.49	± 0.09	6.71
9.38	± 0.21	10.87	9.10	± 0.15	8.21
12.15	± 0.18	7.20	11.20	± 0.24	10.59
Promedio		5.89	Promedio		7.86

b) OXICARBAMAZEPINA (OCZ)

INTRA - ANÁLISIS (µg/mL)

ÍTER - ANÁLISIS (µg/mL)

Media	± D.E.	% C.V.	Media	± D.E.	% C.V.
0.897	± 0.09	10.03	0.996	± 0.08	8.03
1.63	± 0.07	4.38	1.53	± 0.08	5.64
2.42	± 0.08	3.69	2.50	± 0.13	5.51
3.39	± 0.19	5.88	3.27	± 0.13	4.06
4.27	± 0.14	3.42	4.27	± 0.26	6.26
Promedio		5.46	Promedio		5.9

4.1.3 EXACTITUD.

Los resultados de recuperación tanto en plasma como en paquete globular se presentan en las tablas No. 9 y tabla No. 10 respectivamente.

TABLA No 9

**EXACTITUD DEL MÉTODO POR CLAR PARA LA CUANTIFICACION DE
OCZ, HCBZ Y DHCZ EN PLASMA.**

a) OXICARBAMAZEPINA (OCZ) n= 6

CONC. ADICIONADA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	CONC. ENCONTRADA ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	RECUPERADO (%)	C.V.
0.156	0.147	93.98	3.42
0.3125	0.300	96.15	2.65
0.625	0.562	89.99	4.19
1.25	1.154	92.28	3.27
2.5	2.350	94.003	2.66
5.0	4.700	94.003	3.54

b) HIDROCARBAMAZEPINA (HCBZ) n=6

CONC. ADICIONADA (µg/mL)	CONC. ENCONTRADA (µg/mL)	RECUPERADO (%)	C.V.
0.625	0.594	95.11	1.51
1.25	1.162	92.96	1.82
2.50	2.320	94.00	3.40
5.00	4.649	92.97	1.56
10.0	8.920	89.19	2.15
20.0	19.147	95.73	2.48

c) DIHIDROCARBAMAZEPINA (DHCBZ) n=6

CONC. ADICIONADA (µg/mL)	CONC. ENCONTRADA (µg/mL)	RECUPERADO (%)	C.V.
0.156	0.140	90.013	2.4
0.3125	0.302	96.54	3.4
0.625	0.562	89.98	4.2
1.25	1.197	95.79	3.4
2.5	2.506	100.22	2.9
5.0	4.597	91.934	3.7

TABLA No 10

**EXACTITUD DEL MÉTODO ANALÍTICO PARA LA CUANTIFICACION DE
OXICARBAMAZEPINA E HIDROXICARBAMAZEPINA EN PAQUETE
GLOBULAR**

a) HIDROCARBAMAZEPINA (HCBZ) n=6

CONC. ADICIONADA ($\mu\text{g/mL}$)	CONC. ENCONTRADA ($\mu\text{g/mL}$)	RECUPERADO (%)	C.V.
2.00	1.64	82.23	4.56
4.00	3.28	82.13	1.25
6.00	5.01	83.54	4.15
8.00	6.55	81.92	3.03
10.0	8.52	85.20	3.41

b) OXICARBAMAZEPINA (OCZ) n=6

CONC. ADICIONADA ($\mu\text{g/mL}$)	CONC. ENCONTRADA ($\mu\text{g/mL}$)	RECUPERADO (%)	C.V.
1.00	0.8014	80.14	4.22
2.00	1.59	79.98	6.23
3.00	2.40	80.25	4.32
4.00	3.12	78.20	4.50
5.00	4.01	80.30	3.24

4.1.4 SENSIBILIDAD

Una vez analizadas las muestras bajo las condiciones cromatográficas propuestas, las concentraciones mínimas cuantificables fueron: HCBZ 0.31 $\mu\text{g/mL}$, DHCZ 0.156 $\mu\text{g/mL}$ y para OCZ 0.156 $\mu\text{g/mL}$ en plasma. En paquete globular el valor obtenido para la HCBZ y la OCZ fue de 1 $\mu\text{g/mL}$.

Al determinar la concentración mínima detectable los valores obtenidos para el plasma fueron: de 0.15 $\mu\text{g/mL}$ para HCBZ, de 0.078 $\mu\text{g/mL}$ para DHCZ y de 0.078 $\mu\text{g/mL}$ para OCZ. En el caso de paquete globular la concentración mínima detectable fue de 0.5 $\mu\text{g/mL}$ para ambos compuestos.

4.1.5. ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN PLASMA

En la tabla 11 se presentan los datos de estabilidad de la hidroxycarbamazepina en plasma

Tabla No 11 Estabilidad de la Hidroxycarbamazepina en plasma.

Tiempo Semana	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%	Conc. $\mu\text{g/ml}$	%
Inicial	0.625	100.00	1.25	100.00	2.55	100.00	5.00	100.00	10.00	100.00	20.30	100.00
1	0.652	100.3	1.25	100.00	2.56	100.3	5.00	100.00	10.00	100.00	20.00	98.52
2	0.625	96.15	1.23	98.40	2.50	98.04	4.98	99.60	9.89	98.90	19.95	98.27
3	0.631	97.07	1.22	97.60	2.48	97.25	4.84	96.80	9.87	98.70	19.85	97.78
4	0.630	96.92	1.20	96.00	2.45	96.00	4.75	95.00	9.60	96.00	19.80	97.54
Media		98.09		98.00		98.32		98.28		98.72		98.42
D.E.		1.92		1.70		1.83		2.27		1.64		0.96

4.1.6 ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN PAQUETE GLOBULAR.

Al evaluar la estabilidad de la HCBZ en paquete globular se obtuvieron los valores que se presentan en la tabla No 12.

Tabla 12 Estabilidad del la Hidroxicarbamazepina en paquete globular.

Tiempo Semana	Conc. µg/mL	%	Conc. µg/mL	%	Conc. µg/mL	%	Conc. µg/mL	%	Conc. µg/mL	%
Inicial	2.00	100.00	4.00	100.00	6.00	100.00	8.00	100.00	10.00	100.00
1	2.02	99.01	4.00	100.00	5.99	99.83	8.20	102.50	10.00	100.00
2	1.98	99.00	3.99	99.75	5.95	99.17	7.99	99.88	9.90	99.0
3	1.97	98.50	3.94	98.50	5.89	98.17	7.95	99.38	9.85	98.50
4	1.93	97.00	3.89	97.25	5.82	97.00	7.89	98.63	9.75	97.50
Media		98.70		99.10		98.83		100.44		99.00
D.E.		1.10		1.21		1.25		1.40		1.06

4.1.7 SELECTIVIDAD

En la tabla No. 13 se muestran los tiempos de retención de los diferentes fármacos adicionados a las muestras conteniendo OCZ y HCBZ

TABLA No 13

SELECTIVIDAD DEL METODO ANALITICO PARA LA CUANTIFICACION DE OXICARBAMAZEPINA Y SU PRINCIPAL METABOLITO.

FARMACOS	Conc. ($\mu\text{g/mL}$)	Tiempo de retención.
Ácido Acetilsalicílico	225	No se detectó
Acetaminofen	400	No se detectó
Difenilhidantoína	10	No se detectó
Cafeína	20	5 40 min
Fenobarbital	25	8.39 min
Diazepam	0.4	No se detectó

4.1.8. ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN SANGRE TOTAL A TEMPERATURA AMBIENTE (25 °C)

En la tabla No 14 se muestran los resultados obtenidos a temperatura ambiente después de haber cuantificado hidroxycarbamazepina en plasma y paquete globular (20 $\mu\text{g/mL}$) a los distintos tiempos de 20, 55, 70 y 90 min.

TABLA No 14 VALORES DE HCBZ EN PLASMA Y PAQUETE GLOBULAR DESPUES DE HABER SIDO SOMETIDOS A ESTABILIDAD EN SANGRE TOTAL A TEMPERATURA AMBIENTE.

Tiempo (minutos)	Conc. HCBZ en plasma ($\mu\text{g/mL}$)	Conc. HCBZ en paquete globular($\mu\text{g/mL}$)
20	20.3 ± 0.49	19.33 ± 0.34
55	19.95 ± 0.24	17.90 ± 1.9
70	18.55 ± 1.2	12.94 ± 0.29
90	6.80 ± 1.77	15.30 ± 0.34

4.1.9. ESTUDIO "IN VITRO" DE LA UNIÓN DE HCBZ A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS

En la tabla No. 15 se muestran los porcentajes de unión a proteínas plasmáticas de la HCBZ en el rango de concentración de 0.625 a 20 $\mu\text{g/mL}$. En la figura 4.4 se observa el gráfico la relación entre la concentración en plasma contra el por ciento de unión.

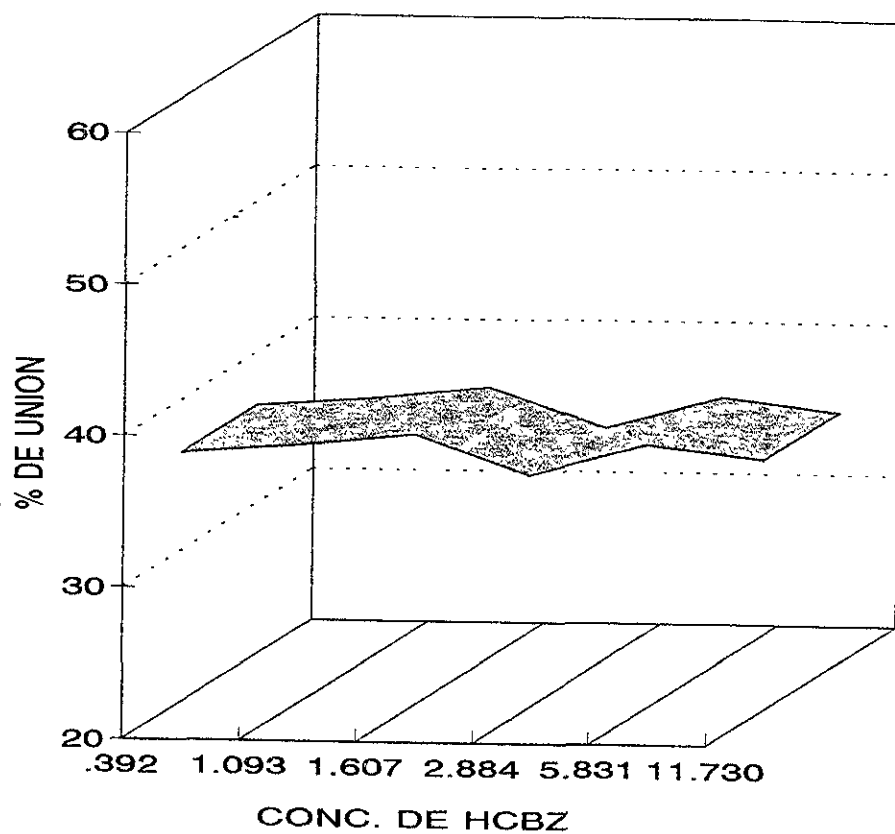
**TABLA No 15 POR CIENTO DE UNION DE LA HCBZ A PROTEÍNAS
PLASMÁTICAS**

CONC. ($\mu\text{g/mL}$)	CONC. ($\mu\text{g/mL}$)	% de Unión
PLASMA CONTROL	PLASMA DIALIZADO	
0.617 ± 0.0025	0.392 ± 0.0041	36.5 ± 1.09
1.739 ± 0.0066	1.093 ± 0.0082	37.1 ± 0.054
2.588 ± 0.0129	1.607 ± 0.0096	37.9 ± 0.033
4.399 ± 0.051	2.844 ± 0.084	35.3 ± 1.33
9.32 ± 0.051	5.831 ± 0.094	37.4 ± 0.65
18.469 ± 0.081	11.730 ± 0.094	36.5 ± 0.65
	PROMEDIO	36.78 ± 0.90

4.2 ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA HIDROXICARBAMAZEPINA EN PLASMA Y EN PAQUETE GLOBULAR

4.2.1 Muestras Plasmáticas

FIG.4.4 PORCENTAJE DE HIDROXICARBAMAZEPINA UNIDO A PROTEINAS PLASMATICAS Y SU RELACION CON LA CONCENTRACION PLASMATICA



En la tabla No. 16 se presentan las concentraciones plasmáticas del metabolito de la OCZ determinadas en los nueve voluntarios.

En la tabla No 17 se presentan las concentraciones de la hidroxycarbamazepina en paquete globular de los nueve sujetos. En la fig. 4.5 se muestra el perfil farmacocinético de la hidroxycarbamazepina tanto en plasma como en paquete globular de los nueve voluntarios a los distintos tiempos de muestreo.

TABLA No. 16

**VALORES INDIVIDUALES DE LA CONCENTRACION DE HCBZ EN PLASMA
DESPUES DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE 600 mg DE OCZ A
NUEVE VOLUNTARIOS.**

VOLUNTARIOS										
T hrs	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Media ± D.E.
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.75	1.82	2.26	1.21	0.42	3.78	0.66	1.28	4.23	3.17	2.09 ± 1.37
1.5	3.32	4.41	3.14	3.09	4.63	2.69	2.74	5.79	4.51	3.80 ± 1.07
3.0	5.29	4.07	4.73	6.42	5.64	5.20	4.85	7.21	7.29	5.63 ± 1.12
4.0	5.39	5.56	6.17	6.00	5.77	5.37	5.94	7.30	8.84	6.26 ± 1.13
5.0	5.44	5.72	6.81	6.34	5.67	5.79	7.04	8.27	8.62	6.63 ± 1.16
6.0	5.44	6.29	6.86	6.35	5.38	5.74	6.19	7.74	8.52	6.50 ± 1.05
8.0	5.15	4.54	6.56	6.31	5.06	5.29	7.45	7.81	8.60	6.31 ± 1.41
11.0	4.84	4.53	5.79	5.88	4.44	4.62	7.16	7.07	7.97	5.81 ± 1.32
24.0	4.71	3.10	4.27	3.17	3.48	3.48	5.35	4.00	4.44	4.00 ± 0.76
32.0	3.46	2.96	2.78	2.25	2.60	2.92	3.70	2.82	1.98	2.83 ± 0.54
48.0	1.18	0.84	1.04	0.60	0.84	1.19	0.93	0.54	1.15	0.92 ± 0.24

TABLA 17

VALORES INDIVIDUALES DE CONCENTRACIÓN DE HCBZ EN PAQUETE GLOBULAR DESPUÉS DE LA ADMINISTRACIÓN DE UNA DOSIS DE 600 mg DE OCZ A NUEVE VOLUNTARIOS SANOS

T Hrs	VOLUNTARIOS									Media ± D.E.
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	
0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
0.75	2.72	3.24	1.50	1.40	2.94	***	2.23	3.92	3.68	2.24 ± 1.24
1.5	3.59	3.40	3.13	4.00	7.91	5.24	1.22	3.31	4.41	4.02 ± 1.82
3.0	3.76	5.13	4.10	7.87	8.97	1.55	3.37	7.84	5.68	5.36 ± 2.46
4.0	6.73	5.81	5.95	8.03	9.96	7.85	4.19	6.24	14.8	7.73 ± 3.12
5.0	5.24	5.93	6.62	10.2	4.18	5.85	4.24	3.63	6.60	5.83 ± 1.96
6.0	6.05	4.58	6.74	5.73	2.45	5.91	8.89	8.03	6.71	6.12 ± 1.87
8.0	6.41	5.72	5.97	2.02	4.27	5.76	6.26	8.17	14.1	6.52 ± 3.30
11.0	5.58	5.27	5.73	****	3.47	4.73	7.27	7.86	2.24	4.69 ± 2.46
24.0	3.87	3.34	3.35	1.29	4.04	5.07	8.52	6.88	6.67	4.78 ± 2.23
32.0	3.20	3.29	2.40	2.69	2.81	5.06	5.94	1.21	4.09	3.66 ± 1.17
48.0	1.85	****	1.63	2.58	2.16	2.47	2.00	2.35	1.52	1.79 ± 0.35

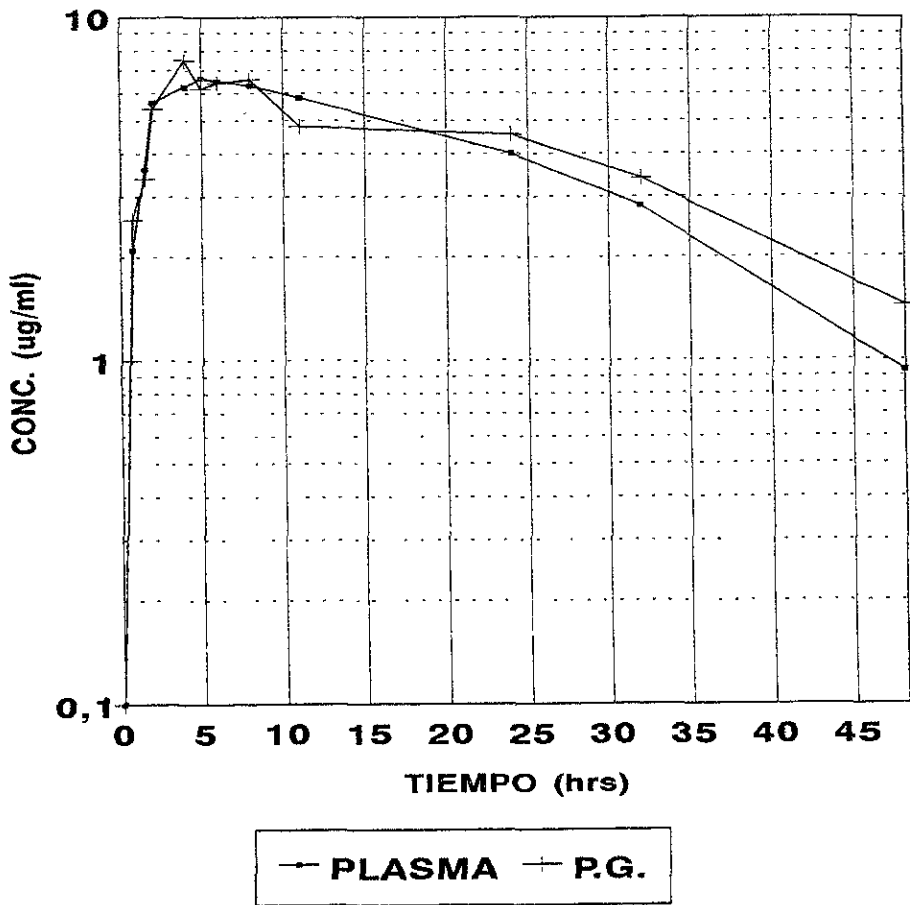
En la tabla No. 18 se presentan los parámetros farmacocinéticos $C_{m\acute{a}x}$, $T_{m\acute{a}x}$, ABC, $t_{1/2}$ de eliminación de los nueve voluntarios en plasma y paquete globular de los nueve voluntarios.

TABLA No. 18

**PARÁMETROS FARMACOCINÉTICOS DEL METABOLITO DE LA OCZ EN
PAQUETE GLOBULAR DE LOS NUEVE VOLUNTARIOS**

SUJETOS	C _{máx} (µg/mL)		T _{máx} (h)		ABC (µg mL ⁻¹ h)		t _{1/2} (h)	
	P.G.	PLASMA	P.G.	PLASMA	P.G.	PLASMA	P.G.	PLASMA
1	6.049	5.44	4.74	6.0	203.25	190.47	22.36	24.3
2	5.633	6.29	5.02	6.0	195.25	160.49	17.77	19.3
3	6.355	6.86	5.93	6.0	200.47	190.15	18.24	17.4
4	8.167	6.42	3.34	3.0	164.57	165.54	18.73	17.4
5	6.553	5.77	3.60	4.0	188.36	162.56	18.08	19.1
6	6.895	5.79	5.25	5.0	164.12	168.81	13.86	14.6
7	7.611	7.45	7.49	8.0	280.06	222.02	11.00	11.8
8	7.935	8.27	4.73	5.0	297.40	205.78	9.62	10.2
9	8.924	8.84	4.67	4.0	212.46	218.00	19.919	18.1
MEDIA	7.12	6.79	4.97	5.22	211.77	187.09	16.620	16.9
D.E.	1.09	1.17	1.23	1.481	46.79	24.11	4.221	4.23

PG = PAQUETE GLOBULAR DE= DESVIACION ESTANDAR

**FIG. 4.5 PERFIL FARMACOCINETICO DE LA HIDROXICARBAMAZEPINA
PLASMA Y PAQUETE GLOBULAR**

En la tabla No. 19 se muestra la relación de la concentración de la hidroxycarbamazepina en paquete globular/plasma de los nueve sujetos

TABLA No. 19
RELACIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HCBZ EN PAQUETE
GLOBULAR /PLASMA DE LOS NUEVE
VOLUNTARIOS

TIEMPO (horas)	RELACIÓN P.G./PLASMA	D.E.
0 00	0.00	± 0 00
0.75	1.34	± 0.90
1.50	1.22	± 0.72
3.00	1.00	± 0.31
4 00	1.23	± 0.36
5.00	0.91	± 0 34
6 00	0 92	± 0.30
8.00	1 03	± 0.36
11.00	0.88	± 0.33
24.00	1.17	± 0.44
32.00	1.30	± 0.41
48.00	1.08	± 0 42

P.G.=PAQUETE GLOBULAR

En la tabla No 20 se presentan los tiempos medios de residencia de la HCBZ en plasma y paquete globular de los nueve voluntarios.

TABLA No 20

**TIEMPOS MEDIOS DE RESIDENCIA DE LA
HIDROXICARBAMAZEPINA(HCBZ) EN PLASMA Y PAQUETE GLOBULAR
EN LOS NUEVE VOLUNTARIOS**

VOLUNTARIOS	TIEMPO MEDIO DE RESIDENCIA (hrs)	
	P.G.	PLASMA
1	19.65	19.87
2	17.65	18.47
3	18.53	18.19
4	22.44	16.58
5	20.05	17.94
6	22.32	19.20
7	21.80	18.69
8	18.07	16.11
9	19.54	15.99
MEDIA	20.00	17.89
D.E.	1.81	1.37

P.G.= PAQUETE GLOBULAR D.E = DESVIACION ESTANDAR

DISCUSIÓN DE RESULTADOS

5.1 VALIDACIÓN DEL MÉTODO EMPLEADO EN LA CUANTIFICACIÓN DE LA OXICARBAMAZEPINA Y SU METABOLITO EN PLASMA Y EN PAQUETE GLOBULAR

Como se puede observar en la fig. 4.1, el método analítico utilizado presenta una buena resolución para la oxycarbamazepina (OCZ), el estándar interno (9-hidroxi-metil-10 carbamoilacridano) y sus metabolitos 10,11-dihidro-10 hidroxi carbamazepina (HCBZ), 10,11-dihidro-10,11-trans dihidroxi carbamazepina (DHCBZ).

En plasma los tiempos de retención fueron de 11.4, 14.6, 8.4 y 6.56 min respectivamente; mientras que en, paquete globular se obtuvieron tiempos de retención de 11.7 min para OCZ, 14.9 min para el estándar interno y 8.6 min para HCBZ. En ningún caso se observó interferencia con el material endógeno.

5.1.1. LINEARIDAD

La curva promedio obtenida para la cuantificación de la OCZ y de sus diferentes metabolitos en plasma (fig. 4.2) presentó una linealidad satisfactoria en el rango de concentración de 0.625 a 20 $\mu\text{g/mL}$ para HCBZ con pendiente de 0.929, intercepto de -0.10 y coeficiente de correlación de 0.9988, para DHCBZ (0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$) la pendiente fue de 0.53, intercepto de -0.19 y coeficiente de correlación de 0.9940, para OCZ (0.156 a 5 $\mu\text{g/mL}$) la pendiente fue de 0.41, intercepto de -0.089 y el coeficiente de correlación de 0.9969.

En el caso del paquete globular se encontró una linealidad satisfactoria en el intervalo de concentración de 2 a 10 $\mu\text{g/mL}$ para la HCBZ con pendiente de 0.28, intercepto de -0.23, coeficiente de correlación de 0.9929 y para la OCZ (1 a 5 $\mu\text{g/mL}$) la pendiente fue de 0.094, intercepto de -0.076, coeficiente de correlación de 0.9986

5.1.2. PRECISIÓN

En la tabla No. 7 se puede observar que el máximo coeficiente de variación intra-análisis obtenido en plasma para la HCBZ fue de 5.3% a una concentración de 0.654 $\mu\text{g/mL}$, para la OCZ fue de 5.3% a una concentración de 2.36 $\mu\text{g/mL}$, por lo que el método puede considerarse preciso, así mismo el coeficiente de variación inter-análisis se encuentra entre 1.13-9.71% tanto para OCZ y sus metabolitos. Menge y Dubois (46) reportan un coeficiente de variación entre días 1.1 - 14.2%, por lo tanto los valores obtenidos en el presente trabajo documentan la repetibilidad del método.

En la tabla No. 8 se puede observar que el máximo coeficiente de variación obtenido en paquete globular en el intra-análisis para la HCBZ fue de 10.8% a una concentración de 9.38 $\mu\text{g/mL}$ y para la OCZ fue de 10.08% a una concentración de 0.897 $\mu\text{g/mL}$. Asimismo el coeficiente de variación inter-análisis fue de 4.06 a 10.59% para oxycarbamazepina y su metabolito por lo que el método es preciso y repetible.

5.1.3 EXACTITUD

En la tabla No. 9 se observa que las recuperaciones en plasma de la OCZ: $93.4 \pm 2.0\%$, HCBZ. $93.3 \pm 2.3\%$ y DHCBZ: $94.08 \pm 4.1\%$, los cuales fueron determinados por la comparación de la altura obtenidas al analizar los compuestos en la matriz biológica con la altura obtenidas al prepararlas en solución etanólica. Los valores obtenidos demuestran que el método presenta buena recuperación.

Menge y Dubois (46) encontraron valores de $80 \pm 4\%$ para oxycarbamazepina, $90 \pm 4\%$ para la hidroxycarbamazepina y $67 \pm 4\%$ para la dihidrocarbamazepina.

Noirfalise y Collinge (47) determinaron el por ciento de extracción para la oxycarbamazepina que fue de $98 \pm 4.75\%$, por lo que los resultados obtenidos con el presente método, son comparables a los de otros autores.

En la tabla No. 10 se presentan los datos de la recuperación en paquete globular para HCBZ fue de $83.0 \pm 1.3\%$ y para OCZ fue de $79.6 \pm 0.89\%$, los valores obtenidos demuestran que el método presenta buena exactitud

5.1.4. SENSIBILIDAD (CONCENTRACIÓN MÍNIMA DETECTABLE Y CONCENTRACION MINIMA CUANTIFICABLE)

La concentración mínima cuantificable en plasma fue para HCBZ de $0.31 \mu\text{g/mL}$, para DHCBZ $0.156 \mu\text{g/mL}$ y para OCZ de $0.156 \mu\text{g/mL}$ en plasma. Para HCBZ y OCZ en paquete globular fue de $10 \mu\text{g/mL}$.

El límite de detección para la oxycarbamazepina y sus metabolitos en plasma fue: para HCBZ de $0.15 \mu\text{g/mL}$, para DHCBZ de $0.078 \mu\text{g/mL}$ y para OCZ de $0.078 \mu\text{g/mL}$. En paquete globular tanto para oxycarbamazepina como para su metabolito hidroxycarbamazepina fue de $0.5 \mu\text{g/mL}$.

5.1.5 ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN MUESTRAS PLASMATICAS

Las muestras plasmáticas son estables en condiciones de congelación como lo muestra la tabla No 11 en un período máximo de un mes ya que el valor de la media fue de $98.31 \pm 0.25\%$ sin que se presente degradación de las mismas.

En la tabla No. 12 muestra la estabilidad en paquete globular el valor medio se encuentra 99.21 ± 0.70 , dado que estos resultados se encuentran dentro del rango que establece la literatura para este tipo de métodos analíticos es de $98-102\%$ (48) por lo que las muestras pueden ser guardadas en refrigeración (4°C) período máximo de un mes.

5.1.6 ESPECIFICIDAD

En la tabla No. 13 se muestran los tiempos de retención de los fármacos analizados, donde se puede apreciar que el fármaco que interfiere en la cuantificación del metabolito, es el fenobarbital con un tiempo de retención de 8.39 min. Considerando que el tiempo de retención de la hidroxycarbamazepina es de 8.7 min, el método no podría utilizarse en el caso de que se administrara este fármaco.

5.1.7 ESTABILIDAD DE LA HCBZ EN SANGRE TOTAL A TEMPERATURA AMBIENTE

En la tabla No. 14 se puede observar que la muestra sanguínea puede permacer sin centrifugarse hasta un tiempo máximo 1 hora, ya que después de este tiempo hay un cambio apreciable de la concentración entre el plasma y el paquete globular.

Sobre la base de las características anteriormente mencionadas los métodos para cuantificar la HCBZ en plasma y paquete globular se consideraron adecuados para realizar el estudio en humanos.

5.1.8 ESTUDIO "IN VITRO" DE LA UNION DE HCBZ A PROTEINAS PLASMATICAS

La hipótesis del fármaco libre asume que sólo la fracción libre en plasma puede penetrar en el tejido. Consecuentemente, es necesario establecer el grado de unión con el fin de determinar si es necesario cuantificar el fármaco libre o el fármaco total durante el monitoreo terapéutico. (43)

Como se puede observar en la tabla No. 15 la unión de HCBZ a proteínas plasmáticas es baja, con valores entre 35.3 y 37.9%. La unión a proteínas es constante en el rango de concentraciones estudiado 0.625 - 20 µg/ml. Estos resultados concuerdan con un informe previo realizado "in vitro" en el cual el promedio de unión del metabolito activo de la

OCZ, a proteínas fue del 30 al 40% (13, 25), N. Klitgaard y cols. (49) encontraron que la unión es independiente de la concentración plasmática en el rango 78 - 366 $\mu\text{g/mL}$.

Los valores obtenidos en el presente trabajo demuestran que a diferencia de la carbamazepina, la oxycarbamazepina presenta una baja afinidad a proteínas plasmáticas por lo cual se reducen las posibilidades de interacción de la HCBZ con fármacos altamente unidos.

5.1 ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DE LA HIDROXICARBAMAZEPINA EN PLASMA Y EN PAQUETE GLOBULAR

En vista de que la oxycarbamazepina es un fármaco nuevo, existen pocos informes en la literatura acerca de su comportamiento farmacocinético y ninguno con relación a su distribución en los fluidos sanguíneos. Dado que el metabolito activo (HCBZ) de la oxycarbamazepina puede difundirse a través de las membranas y barreras del organismo, es importante conocer su distribución en los componentes sanguíneos para tener un mejor control e individualización de la terapia antiépiléptica

En la fig. 4.5 se presenta el perfil farmacocinético en ambos fluidos, en la cual se observa que el comportamiento de la hidroxycarbamazepina de acuerdo con un análisis en PC-NONLIN y JANA se ajusta a un modelo abierto de un compartimiento administración oral.

En la curva de concentración tiempo correspondiente a paquete globular se observa que el $t_{\text{máx}}$ promedio se alcanza a las 4.97 horas seguida por una meseta que se presenta aproximadamente a las 11 horas y que se prolonga hasta las 24 horas, lo cual indica un proceso de cinética saturable como lo demuestra el trabajo realizado por Kristensen y cols. (14) después de la administración de 600 mg de OCZ a 7 voluntarios sanos. Se cree que este proceso de cinética saturable indica una capacidad metabólica limitada para la

oxicarbamazepina. La recirculación enterohepática de la OCZ podría ser un factor adicional que explicase el comportamiento bifásico del metabolito.

En la tabla No. 18 se muestran los parámetros farmacocinéticos de los nueve voluntarios tanto en plasma como en paquete globular. Se observa que el t_{max} promedio fue 5.22 horas para plasma y para paquete globular fue de 4.57 horas. Los resultados obtenidos en plasma, se encuentran dentro del intervalo reportado por Ciba-Geigy y (6,11,12) que va de 4-6 horas. Con respecto a la vida media de eliminación, ésta fue de 16.9 h. para plasma y de 16.62 horas para paquete globular la cual coincide con lo reportado por Theisohn y Heimann (24) y van Heiningen y cols. (3), los cuales que reportan una vida media de eliminación en plasma de 14 a 26.5 horas en voluntarios sanos. La C_{max} en plasma fue de 6.79 $\mu\text{g/mL}$ y en paquete globular fue de 7.12 $\mu\text{g/mL}$.

El área bajo la curva (ABC) promedio en plasma fue de 187.09 $\mu\text{g h/ml}$ el cual es comparable con la de otros autores (3,12,25). En paquete globular fue de 211.77 $\mu\text{g h/ml}$. Estos mismos autores mencionan que el ABC de datos plasmáticos del metabolito de la oxycarbamazepina muestra una correlación lineal con la dosis. Como se puede apreciar, los parámetros farmacocinéticos son similares tanto en plasma como en paquete globular.

Así mismo se observa que el tiempo medio de residencia promedio (TMR) fue semejante en ambos compartimientos, en plasma fue de 17.89 ± 1.37 horas y de 20 ± 1.81 horas en paquete globular.

Sobre la base de estos resultados se demuestra que la hidroxycarbamazepina se distribuye tanto en plasma como en paquete globular.

5.1.3 RELACIÓN DE LA CONCENTRACION DE HCBZ EN PAQUETE GLOBULAR / PLASMA DE LOS NUEVE VOLUNTARIOS

Es bien sabido que el rango terapéutico debe estar definido con respecto al fármaco libre en plasma, en vez de la cantidad total (8). La hipótesis del fármaco libre asume que solo la fracción libre en plasma puede penetrar el tejido y que el transporte del fármaco en tejido esta gobernado por el gradiente de concentración entre el plasma y el tejido, hasta que se alcance el equilibrio; consecuentemente se ha enfatizado el interés clínico de conocer el fármaco libre en lugar de la concentración total; sin embargo, estudios recientes han demostrado que la fracción del fármaco unido a proteínas plasmáticas está disponible para difundirse al tejido dependiendo de la naturaleza del enlace (50). Se ha sugerido que el fármaco unido a las proteínas plasmáticas y a los glóbulos rojos podría atravesar el capilar endotelial y tener acceso al cerebro, consecuentemente, es posible que los efectos terapéuticos no estén bien correlacionados con la concentración del fármaco libre en plasma, lo cual reflejaría en forma errónea la disposición del fármaco en el cerebro (43). Experimentos con zonisamida y progabida, dos fármacos antiepilépticos recientes, demuestran que el fármaco unido a proteínas plasmáticas y a glóbulos rojos equilibra el cruce entre la sangre y la barrera hematoencefálica durante el tránsito transcápilar (50).

Existen algunos informes relacionados con la distribución de fármacos antiepilépticos en los eritrocitos y estos han demostrado que la unión a glóbulo rojo es más o menos reversible, dependiendo del fármaco. En el caso de CBZ y de su epóxido la relación de la concentración entre glóbulo rojo y plasma fue de 1.06 ± 0.21 y 1.53 ± 0.45 respectivamente (43). Considerando que la HCBZ esta químicamente relacionado con la CBZ, se juzga importante determinar la relación de este metabolito en paquete globular y plasma. Los resultados se muestran en la tabla No. 19 que presenta los datos de la relación p.g./plasma de los nueve voluntarios. La relación encontrada varía entre 0.8 a 1.3, lo cual demuestra la alta afinidad de la HCBZ por los eritrocitos y puede ser explicado por su solubilidad en lípidos, y por la habilidad del fármaco para cruzar las membranas por difusión pasiva que depende del coeficiente de partición entre la fase acuosa y lipidica de la membrana.

Aunque la efectividad clínica de la OCZ para el tratamiento de la epilepsia ha sido bien establecida (12) muchas preguntas todavía permanecen acerca de su intervalo terapéutico (15-30 $\mu\text{g/ml}$), su concentración en plasma, efectos adversos y el control de las crisis, lo cual lleva a la necesidad de establecer si fuese recomendable cuantificar a la HCBZ no solamente en plasma sino en algún otro fluido. El medir sólo los niveles del fármaco libre puede no estimar el intercambio del fármaco entre la sangre y el cerebro. De los datos obtenidos en el presente trabajo se sugiere que en casos de ineficacia terapéutica o toxicidad y que los niveles se encontraran dentro del intervalo terapéutico, sería recomendable cuantificar no solamente al metabolito en plasma sino también en paquete globular para una mejor adecuación de la terapia.

CONCLUSIONES

1.-El método analítico por cromatografía de líquidos de alta resolución para cuantificar oxycarbamazepina y su metabolito (hidroxicarbamazepina) en plasma y en paquete globular, fue lineal, sensible, repetible y selectivo, requiere de un volumen pequeño de muestra (1.0 ml de plasma o de paquete globular), además de ser sencillo y rápido (se pueden analizar 25 muestras en 1 día), por lo que se puede utilizar en la vigilancia de los niveles plasmáticos, así como en estudios de biodisponibilidad, farmacocinética y farmacocinética clínica. Así mismo el método, es aplicable al análisis de muestras plasmáticas de pacientes que estén sometidos a terapia con otros fármacos que comúnmente se emplean en la clínica junto con la oxycarbamazepina, exceptuando al fenobarbital.

2.-Después de la administración oral de 600 mg de OCZ, esta se metaboliza extensamente a su derivado 10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina (HCBZ), el cual es el metabolito activo

3.-Existe escasa información en la literatura acerca de la unión de la hidroxicarbamazepina a proteínas plasmáticas, los cuales informan que el rango de unión es de 38 a 40% (10,11) y los resultados que se obtuvieron en este trabajo están de acuerdo con lo reportado por otros autores.

4.-Al comparar el perfil farmacocinético en plasma y paquete globular se observó un comportamiento similar en ambos compartimientos, los valores de $C_{m\acute{a}x}$ fue de 6.79 $\mu\text{g/ml}$ en plasma y el $C_{m\acute{a}x}$ fue de 7.12 $\mu\text{g/ml}$ en paquete globular, el $t_{m\acute{a}x}$ fue de 5.22 h en plasma y 4.57 h en paquete globular. La vida media de eliminación de HCBZ en paquete globular fue de 16.62 h y en plasma fue de 16.9 h, el valor promedio para el TMR en plasma fue de 17.89 ± 1.37 h y para paquete globular fue de 20 ± 1.81 h.

El valor promedio de la relación de la concentración de HCBZ paquete globular/plasma en los intervalos de tiempo de 0.75 a 48 h fue de 1.1 ± 0.2 .

Los resultados obtenidos evidencian que el metabolito de la oxycarbamazepina tiene afinidad por el paquete globular.

5.-Al determinar el perfil farmacocinético de HCBZ en plasma y en paquete globular, en el caso de este compartimiento se observó una meseta que inicia a las 11 horas y se continúa hasta las 24 horas esto sugiere un proceso de cinética saturable. Es posible que el proceso de cinética saturable indique una capacidad metabólica limitada de la oxycarbamazepina.

6.-De los resultados obtenidos en el presente trabajo se concluye que en casos de ineficacia o toxicidad en los cuales los niveles plasmáticos se encuentren dentro del intervalo terapéutico, sería conveniente cuantificar el metabolito en ambos compartimientos con el fin de establecer una terapia más racional.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- GOTH-Farmacología Médica. Ed. Mosby, 14va. Ed., España. Pág. 310-312. 1993
- 2.- Albani F., Riva R., Baruzzi A.: Carbamazepine Clinical Pharmacology: A Review *Pharmacopsychiatry* 28:235-244. 1995
- 3.- Van Heiningen P.N.M., Eve M.D., Oosterhuis B., Jonkman J.H.G., de Bruin H., y cols.: The influence of age on the pharmacokinetics of the antiepileptic agent oxcarbazepine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 50: 410-419, 1991.
- 4.- Kramlinger G.K., Phillips A.K., Post M.R.: Rash Complicating Carbamazepine Treatment. *J. of Clinical Psychopharmacology*. 14(6):408-412. 1994
- 5.- Grant M.S. y Faulds D.: Oxcarbazepine. A Review of its Pharmacology and Therapeutic Potential in Epilepsy, Trigeminal Neuralgia and Affective Disorders. *Drug* 43(6):873-888 1992
- 6.- Faigle J.W., and Menge, G.P. Pharmacokinetics and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *International Clinical Psychopharmacology*, 5, 73-82, 1990
- 7.- Feldman K. E., Dorhofer G., Faigle J. W. y Imhof P.: Pharmacokinetics and metabolism of GP47779, the main human metabolite of oxcarbazepine (GP47680) in animals and healthy volunteers. In *Advances in Epileptology: XIIIth Epilepsy International Symposium*. (Eds. M. Dam, L. Gram and J. R. Penry). P.p. 89-96. Raven Press, New York. 1981
- 8.- Goncalves M.L. Influence of serum proteins on erythrocyte uptake of digoxin and digitoxin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* Vol 34,3 (347-351). 1983
- 9.- Monografía Trileptal (Oxcarbazepina) de. *The Lancet*, Ciba Geigy. Marzo 1993.
- 10.- Isojarvi J. I. T., Airaksinen J. K. E., Mustonen N.J., Pakarinen J.A., Rantio A., Pellconen O. and Myllyla V.V.: Thyroid and Myocardial Function After Replacement of Carbamazepine by Oxcarbazepine. *Epilepsia*, 36(8):810-816, 1995
- 11.- Schutz H., Feldman K.F., Faigle J.W., Kriemler H.P., Winkler T.: The metabolism of ¹⁴C-oxcarbazepine in man. *Xenobiotica*, 16. 769-778. 1986.
- 12.- Johannessen S.I.: Pharmacokinetics of anti-epileptics drugs and their clinical significance. *An International Symposium Held during the 18th International Epilepsy Congress, New Delhi, India, October 1989*. Editor F.E. Dreifuss. CNS (Clinical Neuroscience) Publishers. London. P.p. 1-11. 1990
- 13.- Theisohn M., Heimann G.: Disposition of the antiepileptic oxcarbazepine and its metabolites in healthy volunteers. *European J. of Clinical Pharmacology* 22. 545-551. 1982.
- 14.- Kristensen O., Klitgaard N.A., Jönsson B., Sindrup S.: Pharmacokinetics of 10-OH-carbazepine, from serum and saliva concentrations. *Acta Neurologica Scandinavica* 68: 145-150. 1983
- 15.- Dickinson R.G., Hooper W.D., Duns P.R., Eadie M.J.: First dose and steady-state pharmacokinetics of oxcarbazepine and its 10-hydroxy metabolite. *European Journal of Clinical Pharmacology* 37:69-74. 1989

- 16.- Kumps A., Wurth C.: Oxcarbazepine disposition: preliminary observations in patients. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 11:365-370 1990.
- 17.- Patsalos P.N., Zakrzwska J.M., Elyas A.A., Protein binding of oxcarbazepine and its primary active metabolite, 10-hydroxy carbazepine, in patients with trigeminal neuralgia. *European J. of Clinical Pharmacology* 39: 187-188. 1991
- 18.- van Parys J. A. P., Meijer J. W. A., Sergers J.P.: Dose-concentration proportionality in epileptic patients stabilized on oxcarbazepine: effects of co-medication. *Abstract. Epilepsia* 32 (Suppl. I): 70.
- 19.- Augusteijn R., van Parys J. P. A.: Oxcarbazepine (Trileptal. OXC)-dose-concentration relationship in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Escandinava* 82: (Suppl. 133) 37-42. 1990
- 20.- Mayet C.: Influencia de la dieta en la Biodisponibilidad de la Oxicarbazepina. *Tesis de Maestría. Facultad de Química de la UNAM.* 1995
- 21.- Faigle W. J. and Menge P. G.. Metabolic characteristics of Oxcarbazepine (Trileptal) and their beneficial implications for enzyme induction and drug interactions. *International Symposium An International Symposium Held during the 18th International Epilepsy Congress, New Delhi, India, October 1989.* Editor F.E. Dreifuss. CNS (Clinical Neuroscience) Publishers. London. P.p. 21-29. 1990
- 22.- Wagner J., Schmid K.: Induction of microsomal enzymes in rat liver by oxcarbazepine, 10,11-dihydro-10-hydroxy-carbazepine and carbamazepine. *Xenobiotica* 17: 951-956. 1987.
- 23.- Kerr M.B., Thummel E.K., Worden J.C., Klein M.S., Kroetz L.D., Gonzalez J.F. and Levy H.R.: Human liver Carbamazepine Metabolism. *Biochemical Pharmacology* 47 (11):1969-1979. 1994.
- 24.- Houtkooper M.A., Lammertsma A., Meyer J. W. A., Goedhart D.M. and Meinardi H.: Oxcarbazepine (GP 47.680): A Possible Alternative to Carbazepine?. *Epilepsia.* 28(6). 693-698. 1987.
- 25.- Reinikainen K., Kernen T., Hallikainen E., Riekkinen P.J.: Substitution of diphenylhydantoin by oxcarbazepine or carbazepine. double-blind study. *Acta Neurologica Escandinavica.* 69 (Suppl. 98): 89-92. 1984.
- 26.- Cardot J. M., Degen P., Flesch G., Menge P. and Dieterle W.. Comparison of plasma and saliva concentration of the active monohydroxy metabolite of Oxcarbazepine in patients at steady state. *Biopharmaceutics and Drug Disposition.* Vol. 16, 603-614. 1995.
- 27.- Brodie J. M. and Dichter M.A.: Review Article Antiepileptic Drugs. *Drug Therapy The New England Journal of Medicine.* 334(3): 168-175. 1996
- 28.- Pendlebury S. C., Moses D. K., Eadie M. J.: Hyponatraemia during oxcarbazepine therapy. *Human Toxicology.* 8: 337-344. 1989.
- 29.- Nielsen O. A., Johannessen A. C., Bradrum B.: Oxcarbazepine-induced-hyponatremia, a cross-sectional study. *Epilepsy Research.* 2: 269-271. 1988.
- 30.- Brodie M. J., Larkin J. G. and McKee P. J.: Is oxcarbazepine an enzyme inducer in man?. *An International Symposium Held during the 18th International Epilepsy Congress, New Delhi, India. Abstract No. 107. October 1989.*
- 31.- Tomson T., Bertilsson L., Andersson D. E. H. Carbamazepine update. *Lancet* 2: 980-985. 1989

- 32.- Patsalos P. N., Stephenson T. J., Krishna S., Elyas A.A., Lascelles P. T., y cols. Side effects induced by carbamazepine-10,11-epoxide. *Lancet* 2: 496-500. 1985
- 33.- Dam M.: Oxcarbazepine in Monotherapy. *Behavioural Neurology* 3 (Suppl. 1) 31-34. 1990
- 34.- Bulau P., Paar W. D., von Unruh G.E.: Pharmacokinetics of oxcarbazepine and 10-hydroxy-carbazepine in the newborn child of an oxcarbazepine-treated mother. *European J. of Clinical Pharmacology*. 34: 311-313. 1988
- 35.- Baciewicz A. M.: Carbamazepine drug interaction. *Therapeutic drug Monitoring*. 8: 305-317. 1986.
- 36.- Macphee G. J. A., Larkin J. G., Butler E., Beastall G.H., Brodie M. J : Circulating hormones and pituitary responsiveness in young epileptic men receiving long-term antiepileptic medication. *Epilepsia* 29: 468-475. 1988.
- 37.- Mattson R. H., Cramer J. A., Darney P. D., Naftolin F.: Use of oral contraceptives by women with epilepsy. *J. of the American Medical Association*. 256: 238-240. 1986.
- 38.- Krämer G., Tettenborn B., Klosterkov-Jensen P., Stoll K.-D.: Oxcarbazepine verapamil drug interaction in healthy volunteers. *Abstract. Epilepsia* 32 (Suppl. 1): 70. 1991 b.
- 39.- Zaccara G., Gangemi P. F., Bendoni L., Menge G. P., Monza G. C : Evaluation of the influence of single and repeated doses of oxcarbazepine on the pharmacokinetic profile of felodipine. *Epilepsia*. 32 (Sppl. 1): 71-75. 1991.
- 40.- Dam M., Ekberg R., Loyning Y., Waltimo O. and Jakobsen K. *Epilepsy Research*. 3,70-76. 1989.
- 41.-^R Tripleptal Basic Drug Information. *Ciba-Geigy Limited Basle, Switzerland, Central Drug Regulatory Affairs Development Drug Regulatory Affairs*. P.p 1-10. Nov. 1988
- 42.- Kumps A.: Simultaneous HPLC determination of oxcarbazepine, carbamazepine and their metabolites in serum. *J. Liquid Chromatography*. 7(6): 1235-41. 1984.
- 43.- Bonneton J., Genton P. and Mesdjian E : Distribution of carbamazepine and its epoxide in blood compartments in adolescent and adult epileptic. *Biopharmaceutic & Drug Disposition*. Vol. 13, 411-416.1992.
- 44.- Yamaoka K., Nakagawa T. y Uno T.: Statistical Moments in Pharmacokinetics. *J. of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics*. Vol. 6, 547-59. 1978.
- 45.- Tanigawara Yusuke.: Calculation of Moments by Trapezoidal Integration. Ver 3.0. Copyright ©.March 1992.
- 46.- Menge G. P., Dubois J. P. and Bauer G.: Determination of oxcarbazepine in human plasma by high-performance liquid chromatography. *J. of Chromatography*. 414: 477-483. 1987
- 47.- Noiralise A. and Collinge A.: Quantitative determination of oxcarbazepine. *J. of Chromatography*. 274: 417-420. 1983
- 48.- Colegio Nacional de Químicos Farmacéuticos Biólogos, México A.C. Requisitos Mínimos para la Validación de Métodos Analíticos. P.p. 10. 1989.
- 49.- Klitgaard N. A., Kristensen O.: Use of saliva for monitoring oxcarbazepine therapy in epileptic patients. *European J. of Clinical Pharmacology*. 31. 91-94. 1986.

- 50.- Hamberg C., Urien S., Essassi D., Grimaldi B., Barre J., Taiclet A., Thenot J. P. and Tillement J.P.: Effect of erythrocytes and plasma protein binding on the transport of progabide and SL 75102 through the rat blood-brain barrier *Biochemical Pharmacology* Vol. 36, No. 16: 2641-2645. 1987
- 51 - Páginas de Farmacología.: Cap XXXV Fármacos Antiepilépticos. Serie Nacional para la formación continuada del Posgraduado Universidad Complutense. Madrid, España. P.p. 29-41. Mayo 1991
- 52.- Rubio D. F y cols : Conceptos de Epilepsia. Programa Prioritario de Epilepsia, S.S.A. México. P.p 9-15. 1988

APÉNDICES

APÉNDICE A

CONCEPTOS DE EPILEPSIA.

Con el término epilepsia se engloban a una serie de síndromes de evolución crónica y muy frecuentes (se calcula que aproximadamente el 0.5% de la población mundial la padece), que se caracterizan por la aparición brusca de crisis breves de pérdida o alteración de conciencia. Se acompaña con frecuencia de convulsiones tónicas y clónicas, originadas por descargas hipersincrónicas de determinados grupos neuronales, registrables electroencefalográficamente. El paciente goza de un estado de normalidad en los espacios intercrisis.

La epilepsia era conocida 2.500 años a. de C., atribuyéndose a la posesión del enfermo (etimológicamente, epiléptico significa poseído) por poderes o fuerzas sobrenaturales. Actualmente es un síndrome muy frecuente, que no sólo afecta al enfermo, sino a la sociedad que le rodea, debido a sus características clínicas, puesto que impide su incorporación laboral completa. En este sentido la terapéutica no debe ir encaminada únicamente al tratamiento de la enfermedad, sino a integrar totalmente al epiléptico en la sociedad.(51)

Definición: Epilepsia es una afección crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis recurrentes, debidas a descargas excesivas de las neuronas cerebrales (crisis epilépticas), asociadas a manifestaciones clínicas y paraclínicas.

Crisis epilépticas. Son eventos paroxísticos, autolimitados, estereotipados, de duración breve, que se manifiesta por alteraciones motoras, sensoriales, autonómicas y psíquicas.

Síndrome epiléptico. Es un trastorno epiléptico caracterizado por un grupo de datos clínicos (edad de presentación, sexo, antecedentes personales y familiares y otros), signos y síndromes neurológicos, tipos de crisis epilépticas y hallazgos electroencefalográficos, que habitualmente ocurren juntos, por ejemplo el síndrome de West.

Fisiopatología: Las crisis epilépticas son el resultado de una descarga neuronal anormal y exagerada, la que a su vez es la consecuencia de una despolarización rápida y repetitiva de las neuronas, asociadas a pérdidas del potasio intracelular con acumulación de sodio dentro de las neuronas.(52)

Desde el punto de vista etiológico se pueden distinguir dos tipos de epilepsias: **idiopáticas**, aquellas que no responden a una alteración orgánica evidente, y **secundarias**, desencadenadas por una "espina irritativa", como es el caso de tumores cerebrales, fracturas de cráneo, hemorragias cerebrales, y cuyo tratamiento generalmente es la supresión quirúrgica del foco; o por alteraciones metabólicas e infecciones (hipocalcemia, hipoglucemia, meningitis, encefalitis, etc.).

La clasificación de la epilepsia es fundamental para la elección del tratamiento, debido a que existen fármacos específicos para cada tipo de epilepsia.

TABLA I

CLASIFICACIÓN DE LAS CRISIS EPILÉPTICAS*.

I. CRISIS PARCIALES

A). Crisis parciales simples (sin alteración de conciencia):

- 1.-Con signos motores focales:
 - a). Signos motores sin marcha
 - b). Signos motores con marcha (Jacksoniana)
 - c). Versiva (generalmente contraversiva y de poco valor de localización).
 - d). Postural.
 - e). Fonatoria (vocalización o suspensión del lenguaje).

- 2.- Con síntomas somatosensoriales o síntomas sensoriales especiales (alucinaciones simples: *hormigueo, luces, zumbidos*).
 - a). Somatosensoriales
 - b). Visuales
 - c). Olfatorias
 - d). Auditivas
 - e). Gustativas
 - f). Vertiginosas.

- 3.-Con síndromes o signos autonómicos (molestias epigástricas, palidez, sudoración, piloerección, dilatación pupilar, etc.)

- 4.-Con síntomas rar vez aparecen sin alteración de conciencia, por lo que se observan más frecuentemente como crisis parciales complejas.
 - a). Disfásica
 - b). Dismnésica (deja-vu)
 - c). Cognoscitiva (pensamiento forzado)
 - d). Afectivas (miedo, ira)
 - e). Ilusiones (macropsias, etc.)
 - f). Alucinaciones estructuradas (música, escenas)

B). Crisis parciales complejas (con alteración de la conciencia)

- 1.- Inicio parcial simple, seguido de alteración de conciencia.
 - a) Con datos parciales simples (A.1- A.4), seguidos de alteración de conciencia
 - b) Con automatismos.

- 2.- Con alteración de conciencia desde el inicio:
 - a) Sólo con alteración de conciencia
 - b) Con automatismo.

C). Crisis parciales secundariamente generalizada.

- 1.- Crisis parcial simple que evoluciona a crisis tónico-clónica generalizada (CTCG).
- 2.- Crisis parcial compleja que evoluciona a CTCG.
- 3.- Crisis parcial simple que evoluciona a crisis parcial compleja, que a su vez evoluciona a CTCG.

II. CRISIS GENERALIZADAS (CONVULSIVAS Y NO CONVULSIVAS)

A) Ausencias:

1. Ausencias típicas
 - a) Con trastornos de conciencia exclusivamente.
 - b) Con componentes clónicos mínimos
 - c) Con componentes atónicos
 - d) Con componentes tónicos
 - e) Con automatismo
 - f) Con componentes autonómicos.
2. Ausencias atípicas.
 - a) Cambios de tono más notorios que en A 1
 - b) Inicio y/o final, que no son abruptos.
 - c) En ocasiones asociados a sacudidas mioclónicas (ausencias mioclónicas).
3. Ausencias que progresan a CTCG.

B) Crisis mioclónicas:

- a) Sacudidas mioclónicas
- b) Crisis clónicas
- c) Crisis tónicas
- d) Crisis tónico-clónicas
- e) Crisis atónicas (astáticas)

III. CRISIS EPILEPTICAS NO CLASIFICABLES.

Se incluyen todas las crisis que no pueden clasificarse por datos incompletos o insuficientes y que no permiten contenerse en las categorías antes descritas.

Modificado de " Proposal for Revised Clinical and Electroencephalographic classification of Epileptic Seizures. From the commission on classification and terminology of the International League Against Epilepsy" Epilepsia 22:489-501.1981

A continuación describimos las formas clínicas más importantes, por su frecuencia y representatividad.(51)

GRAN MAL.

Es el cuadro epiléptico más frecuente del adulto. Recibe también la denominación de **epilepsia generalizada** y se caracteriza por convulsiones generalizadas, que siguen una

evolución típica aura (período caracterizado por la aparición de diversas alteraciones, como percepción de olores, cefaleas, cambio de humor, etc., que preceden inexorablemente a convulsiones), contracciones tónicas y clónicas, salivación, incontinencia de esfínteres con de emisión de heces y orina, confusión y sueño.

PEQUEÑO MAL.

La crisis del pequeño mal se hereda de forma autosómica dominante. Se presentan entre los cuatro y doce años. En la mayoría de los enfermos las crisis desaparecen en la edad adulta. Esta forma de epilepsia es un cuadro generalizado con pérdida de conciencia, pero sin convulsiones. Las variedades más leves se denominan ausencias; durante las cuales los enfermos interrumpen su actividad cotidiana permaneciendo distantes durante 5 a 30 segundos, transcurridos los cuales vuelven a la normalidad, sin que la mayoría se percaten de que les haya ocurrido nada anormal

EPILEPSIA FOCAL O JACKSONIANA.

Se caracteriza por su localización en una determinada área cerebral, frontal, temporal, parietal, occipital, etc. Suele ser secundaria a una lesión cerebral circunscrita "espina irritativa"; se manifiesta clínicamente por la aparición de convulsiones clónicas y trastornos sensitivos, localizados en el territorio orgánico correspondiente al área cerebral dañada y conservación de la conciencia.

EPILEPSIA PSICOMOTORA.

Es una forma focal, generalmente localizada en el lóbulo temporal, con conciencia bastante conservada. Las crisis epilépticas se acompañan de alteraciones psíquicas, cambios de humor, actos erracionales, a veces delictivos.

APÉNDICE B

OXICARBAMAZEPINA

Cada tableta contiene:

Oxicarbamazepina. 600 mg.

Excipiente. Una tableta.

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

Indicaciones Terapéuticas.

ANTIPILEPTICO.

Epilepsia:

- Crisis parciales con o sin generalización secundaria
- Crisis tónico-clónicas generalizadas.

Contra indicaciones:

Hipersensibilidad conocida a la oxycarbamazepina.

Reacciones Secundarias y Adversas.

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

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

Sistema Nervioso Central y Periférico.

A menudo: fatiga.

En ocasiones: vértigo, trastornos de la memoria, cefaleas y trastornos del sueño.

Raramente: labilidad psíquica, tinnitus, ataxia, depresión, trastornos visuales y ansiedad

Tracto Gastrointestinal.

En ocasiones:

Trastornos gastrointestinales, p. ej. Náuseas.

Reacciones de Hipersensibilidad:

En ocasiones, eritema.

Sangre:

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

Hígado:

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

Aparato cardiovascular:

Raramente, hipotensión ortostática.

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

APÉNDICE C

HOJA DE CONSENTIMIENTO PARA EL ESTUDIO DE LA DISTRIBUCIÓN DEL PRINCIPAL METABOLITO DE LA OXICARBAMAZEPINA (10,11-DIHIDRO-10-HIDROXI-CARBAMAZEPINA) EN LOS DISTINTOS COMPARTIMENTOS SANGUÍNEOS.

Nombre: _____
Dirección: _____
Estatura: _____ . **Sexo:** _____ . **Peso:** _____ .
Teléfono: _____

En forma voluntaria y en pleno uso de mis facultades mentales, hago constar que he sido informado sobre los riesgos en que puedo incurrir al participar en esta investigación: Distribución del principal metabolito (10,11-dihidro-10-hidroxi-carbamazepina) de la oxycarbamazepina en los distintos compartimentos sanguíneos.

La información recibida y la cual he leído cuidadosamente, se anexa en este documento. Igualmente hago constar que seguiré fielmente todas las instrucciones recibidas con respecto a la toma del medicamento y colección de las muestras.

FECHA: _____

FIRMA: _____