

Oxcarbazepine의 약물 상호작용과 적정 혈중농도에 관한 연구

The Pharmacokinetic Interaction and Therapeutic Plasma Concentration of Oxcarbazepine

강종구¹ · 양현옥² · 박신양² · 정양희³ · 곽규환¹ · 이상암¹
 Joong-Koo Kang, M.D.¹, Hyun-Ok Yang, Ph.D.², Shin-Young Park, Ph.D.²,
 Yang-Hee Jeong, Phar.D.³, Kyu-Hwan Kwak, M.D.¹ and Sang-Ahm Lee, M.D.¹

ABSTRACT

Purpose : Oxcarbazepine (OXC) is chemically related to carbamazepine (CBZ). OXC exerts less liver enzyme induction than CBZ and is completely metabolized by reduction to the active metabolite, 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo (b,f) azepine-5-carboxamide (MHD). It was known that OXC had no significant pharmacokinetic interactions with other antiepileptic drugs. But it is not thoroughly studied yet because of short duration of clinical application. We investigated whether the plasma concentration of OXC metabolite (MHD) is changed by valproic acid compared with OXC monotherapy and studied the correlation of the dose of OXC with the plasma concentration of its active metabolite (MHD). **Methods** : The patients with OXC monotherapy (19 cases) and patients with OXC and valproic acid (16 cases) were included. We analyzed the level of its metabolites MHD by HPLC. **Results** : The plasma concentration of MHD in OXC monotherapy is 15.5 ± 3.2 ug/ml and that of the MHD in polytherapy with valproic acid is 16.4 ± 3.4 ug/ml at the same dose of OXC. The plasma concentration of MHD is ranged from 7.4 ug/ml at 600 mg/day of OXC to 27.0 ug/ml at 1800 mg/day of OXC and highly correlated with OXC dose per body weight ($r=0.72-84$). **Conclusion** : There is no significant change or difference of MHD plasma concentration between OXC monotherapy and polytherapy with valproic acid at the same dose of OXC. The plasma concentration of MHD is highly correlated with OXC dose per body weight. (J Korean Epilep Soc 3 : 200-205, 1999)

KEY WORDS : Oxcarbazepine · Valproic acid · Pharmacokinetic interaction · Plasma concentration.

서론

Oxcarbazepine(이하 OXC)은 기존의 항경련제인 carbamazepine(이하 CBZ)과 화학적으로 유사성이 있으며 CBZ에서 유출되어진 합성물로 임상적인 적응증에 있어 OXC는 CBZ와 비슷하나 CBZ가 갖고 있는 부작용을 많이 줄여 환자의 순응도를 높인 약물이라고 할 수 있다.¹⁾ OXC는 phenytoin(이하 PHT)과 비교연구에서 거의 비슷한 정도의 경련 감소를 보이고 부작용은 적어 환자의 순응도면에서는 훨씬

¹울산대학교 의과대학 서울중앙병원 신경과학교실, ²약제부
 Department of Neurology¹, Pharmacy², University of Ulsan, Asan
 Medical Center, Seoul, Korea

²아산 생명과학연구소 전통의학 연구실
 Department of Traditional Medicine², Asan Institute of Life Science,
 Asan, Korea

교신저자 : 강종구, 138-736 서울 송파구 풍납동 388-1
 TEL : (02) 2224-3448 · FAX : (02) 474-4691
 E-mail : jkkang@www.amc.seoul.kr

좋은 장점이 있고,^{2,3)} valproic acid(이하 VPA)와 비교에서도 거의 비슷한 정도의 경련의 감소를 보였다고⁴⁾ 하여 향후 일차 약으로서 사용가능성이 큰 약물이라고 할 수 있다. 간질환자는 상당히 오랜 기간동안 약을 복용해야 하므로 약물상호작용에 대한 이해는 적절한 치료를 위해 매우 중요하다. OXC는 약물동력학적으로 CBZ 보다 훨씬 약물 상호작용이 적은 것으로 알려져 있으나 약물이 개발되어 임상에서 사용된 지가 오래되지 않아 이에 대한 연구는 아직 많이 시행되지 않았고, 특히 국내에서는 임상에서 사용되는 항경련제 간의 상호작용, 특히 새로운 항경련제와 관련된 약물동력학 및 상호작용에 대한 연구는 거의 없다.

본 연구의 목적은 간질환자에서 OXC 단독 사용군과 VPA와 병용 투여하는 군 사이에 비슷한 용량의 OXC를 사용할 때 OXC의 대사산물인 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide(이하 MHD) 농도에 차이가 있는지를 비교하고자 하였고, OXC 투여 용

량에 따른 MHD 혈중 농도의 분포를 살펴보고자 하였다.

방 법

1. 연구대상 환자

연구대상 환자는 서울중앙병원 신경과 간질 클리닉에서 정기적으로 치료를 받는 환자들 중에 OXC을 단독으로 복용하거나 VPA와 같이 복용하는 환자들을 대상으로 하였다. 약물에 대한 순응도가 낮은 환자, 연구에 영향을 줄 수 있는 간질 이외의 다른 신체적 질환이 있는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 연구대상 환자는 총 35명으로 OXC를 단독으로 복용하는 환자 19명, VPA와 같이 복용하는 환자 16명이며 환자들의 성별, 나이, 키, 몸무게, OXC의 사용용

량 등의 소견은 Table 1과 같다. VPA와 병용 사용군에서 사용한 VPA의 평균용량은 943±275.7 mg/day이었다.

2. 약물농도의 측정 및 분석

모든 환자에서 약 복용은 하루 용량을 2번 분복하였고 약물농도의 측정은 용량 변화 없이 1달 이상 복용 후 약물의 농도가 항정상상태(steady-state)에 들어간 후 채혈하였다. 모든 환자의 채혈은 그전 날까지 약을 규칙적으로 복용한 상태에서 혈액채취 당일 날 아침 약을 복용하기 전에 채혈하여 가능한 최저농도(trough level)를 측정하였다. 대상 환자 모두에서 현재 사용하는 약 용량에서 임상적으로 약에 대한 순응도가 높았고 약을 중단할 정도의 심한 부작용은 없었다. OXC의 농도는 HPLC(high-performance liquid chromatography)를 이용하여 대사산물인 MHD의 농도를 측정하였다. HPLC를 이용한 분석방법 및 분석조건은 Elysa 등(1990)과 Menge 등(1987)의 방법을 응용하였다.⁵⁾⁶⁾ 검사를 위한 표준용액의 조제를 위해 OXC, 활성대사산물(active metabolite) MHD, 내부표준용액(internal standard)인 10-methoxycarbazepine은 노바티스사에서 제공받았다. 내부표준용액의 peak-area에 대한 OXC 및 MHD의 peak-area에 대한 비율로 정량해서 검량선을 그려 원하는 MHD의 혈중농도를 분석하였다.

Table 1. Characteristics of patients

| | OXC monotherapy | OXC & VPA polytherapy |
|-----------------------|------------------|-----------------------|
| Patients | 19 | 16 |
| Sex | M=10, F=9 | M=8, F=8 |
| Age | 33.7 (SD : 10.4) | 34.9 (SD : 7.9) |
| Height (kg) | 163 (SD : 5.6) | 168 (SD : 6.4) |
| Weight (kg) | 61.9 (SD : 7.1) | 65.5 (SD : 8.5) |
| Dose (mg/kg) | 14.5 (SD : 3.5) | 16.5 (SD : 4.3) |
| Ideal body weight | 57.6 (SD : 6.9) | 62.2 (SD : 7.7) |
| mg/ideal body wt (kg) | 15.8 (SD : 4.5) | 17.2 (SD : 4.0) |

Table 2. Plasam concentration of MHD in patients with OXC monotherapy

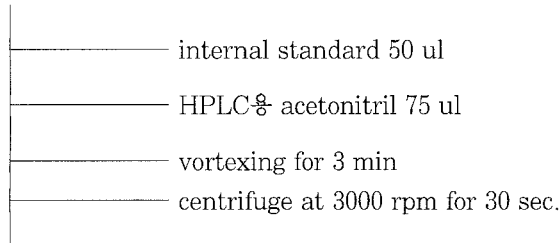
| Sex | Age | Ht | Bwt | mg/kg | ideal Bwt | mg/ideal Bwt | OXC dose | MHD conc |
|------|------|-----|------|-------|-----------|--------------|----------|----------|
| F | 38 | 162 | 56 | 16.07 | 53.6 | 16.79 | 900 | 13.54 |
| F | 27 | 162 | 53 | 11.32 | 53.6 | 11.19 | 600 | 12.85 |
| F | 30 | 153 | 56 | 21.43 | 45.45 | 26.4 | 1200 | 17.69 |
| M | 54 | 164 | 60 | 10 | 60.41 | 9.93 | 600 | 13.84 |
| F | 24 | 157 | 55 | 16.36 | 49.07 | 18.34 | 900 | 18.81 |
| F | 27 | 167 | 70 | 17.14 | 58.13 | 20.64 | 1200 | 19.94 |
| M | 18 | 170 | 62 | 14.52 | 65.85 | 13.67 | 900 | 20.95 |
| M | 65 | 160 | 61 | 9.84 | 56.79 | 10.57 | 600 | 9.48 |
| M | 21 | 152 | 39 | 15.38 | 39 | 15.38 | 600 | 14.95 |
| M | 20 | 169 | 72 | 8.33 | 64.94 | 9.24 | 600 | 11.82 |
| M | 34 | 175 | 92 | 9.78 | 74.7 | 12.05 | 900 | 12.49 |
| F | 32 | 160 | 54 | 11.11 | 51.79 | 11.59 | 600 | 12.06 |
| F | 56 | 160 | 56 | 21.43 | 51.79 | 23.17 | 1200 | 16.32 |
| M | 37 | 162 | 68 | 17.65 | 58.6 | 20.48 | 1200 | 19.76 |
| F | 35 | 153 | 67 | 13.43 | 49.76 | 18.09 | 900 | 16.08 |
| F | 23 | 165 | 62 | 19.35 | 56.32 | 21.31 | 1200 | 19.4 |
| M | 23 | 175 | 65 | 9.23 | 70.37 | 8.53 | 600 | 7.43 |
| M | 49 | 162 | 66 | 18.18 | 58.6 | 20.48 | 1200 | 20.1 |
| M | 27 | 174 | 62 | 14.52 | 69.47 | 12.96 | 900 | 16.52 |
| Mean | 33.7 | 163 | 61.9 | 14.48 | 57.28 | 15.88 | 884.2 | 15.48 |
| SD | 10.4 | 5.6 | 7.1 | 3.45 | 6.9 | 4.55 | 209.4 | 3.24 |
| Corr | | | | 0.76 | | 0.73 | | |

Ht : height, Bwt : body weight, SD : standard deviation, Corr : correlation coefficient

Table 3. Plasam concentration of MHD in patients with OXC and VPA polytherapy

| Sex | Age | Ht | Bwt | mg/kg | ideal Bwt | mg/ideal Bwt | OXC dose | MHD conc |
|------|------|-----|------|-------|-----------|--------------|----------|----------|
| M | 24 | 165 | 78 | 11.54 | 64.66 | 13.92 | 900 | 15.89 |
| F | 37 | 170 | 51 | 23.53 | 60.84 | 19.72 | 1200 | 21.22 |
| M | 30 | 174 | 75 | 8 | 69.47 | 8.64 | 600 | 8.2 |
| F | 27 | 165 | 55 | 21.82 | 56.32 | 21.31 | 1200 | 18.99 |
| M | 43 | 172 | 85 | 10.59 | 71.13 | 12.65 | 900 | 12.2 |
| F | 43 | 160 | 60 | 15 | 51.79 | 17.38 | 900 | 15.6 |
| F | 38 | 160 | 56 | 16.07 | 51.79 | 17.38 | 900 | 16.7 |
| F | 30 | 158 | 54 | 16.67 | 49.98 | 18.01 | 900 | 14.89 |
| M | 24 | 177 | 65 | 27.69 | 72.19 | 24.93 | 1800 | 27.04 |
| M | 33 | 178 | 82 | 10.98 | 73.09 | 12.31 | 900 | 16.8 |
| F | 26 | 167 | 51 | 17.65 | 58.13 | 15.48 | 900 | 18.87 |
| M | 22 | 173 | 64 | 18.75 | 68.56 | 17.5 | 1200 | 19.81 |
| F | 38 | 156 | 66 | 22.73 | 51.74 | 28.99 | 1500 | 16.83 |
| F | 42 | 160 | 70 | 17.14 | 55.43 | 21.65 | 1200 | 18.66 |
| M | 53 | 180 | 70 | 17.14 | 74.9 | 16.02 | 1200 | 12.56 |
| M | 49 | 170 | 66 | 9.09 | 65.85 | 9.11 | 600 | 7.74 |
| Mean | 34.9 | 168 | 65.5 | 16.52 | 62.24 | 17.19 | 1050 | 16.38 |
| SD | 7.9 | 6.4 | 8.5 | 4.3 | 7.74 | 4.02 | 243.8 | 3.44 |
| Corr | | | | 0.84 | | 0.72 | | |

plasma sample 50 ul



25 ul injection to HPLC system

<Analytical procedure of OXC and MHD in plasma using HPLC method>

3. 통계처리

두 군간의 혈중농도의 비교는 p 값(value)을 이용하였고 통계적 의의는 p값을 0.05이하로 정하였다.

연구결과

1. OXC 단독 사용군과 OXC와 VPA 병용 사용군 간의 MHD 혈중 농도의 비교

OXC 단독 사용군과 OXC와 VPA 병용투여 군간에 MHD의 혈중농도를 비교하였을 때 실제 체중당 사용용량(mg/kg) 혹은 이상체중(ideal body weight)당 사용용량(mg/ideal body weight)에 따른 혈중농도에는 유의한 차이가 없었다(p>0.1). OXC 투여용량과 혈중 MHD의 농도와의 상관계수(correlation coefficient)를 비교할 때 OXC 단독

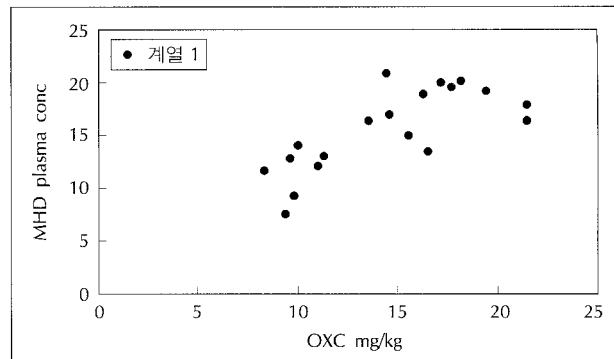


Fig. 1. Correlation coefficient per weight in patients with OXC monotherapy (r=0.76).

사용군에서 실제체중을 이용한 사용용량과 농도와의 상관계수는 r=0.76(Fig. 1)이고 이상체중을 이용하면 사용용량과 농도와의 상관계수는 r=0.73(Fig. 2)이었다(Table 2).

OXC와 VPA를 병용 투여하는 군에서는 실제체중 당 사용용량과 농도와의 상관계수는 r=0.84(Fig. 3)이고 이상체중을 이용하면 사용용량과 농도와의 상관계수는 r=0.72(Fig. 4)이었다(Table 3). 두 군 모두에서 사용용량과 MHD의 약물농도와의 관계를 볼 때 실제체중을 이용하는 것이 이상체중을 이용하는 것보다 상관계수가 더 컸고 이 차이는 VPA와의 병용 투여 군에서 더 차이가 컸다.

2. OXC 용량에 따른 MHD의 혈중 농도의 분포

MHD의 혈중농도의 분포는 7.43 ug/ml(OXC 600 mg/day)에서 27.04 ug/ml(OXC 1800 mg/day)의 범위였다.

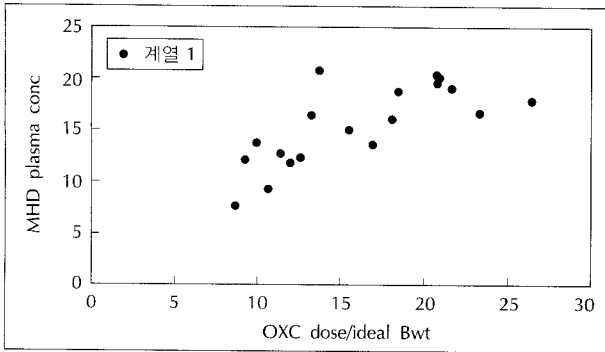


Fig. 2. Correlation coefficient per ideal body weight in patients with OXC monotherapy ($r=0.73$).

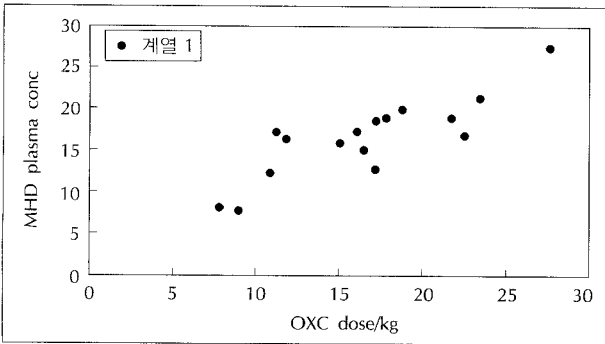


Fig. 3. Correlation coefficient per weight in patients with OXC and VPA polytherapy ($r=0.84$).

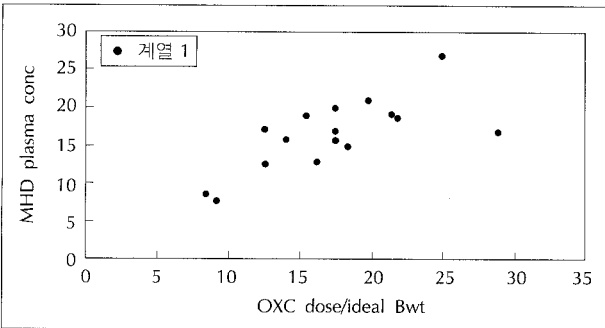


Fig. 4. Correlation coefficient per ideal body weight in patients with OXC and VPA polytherapy ($r=0.72$).

이러한 용량의 혈중농도 범위 내에서는 대부분의 환자에서 임상적인 특별한 부작용을 호소하지 않았다.

고 찰

본 연구의 주요한 결과를 요약하면 다음과 같다. ① OXC 단독 사용하는 군과 VPA와 병용 사용 군에서 비슷한 OXC 용량을 사용할 때 OXC 대사산물인 MHD 혈중농도는 차이가 없어 VPA는 OXC 혈중농도에 영향을 미치지 않는다는 것을 알 수 있었다. ② OXC의 용량과 MHD의 혈중농

도는 상관계수가 0.84~0.72로 용량에 따른 농도의 변화는 거의 비례하는 것을 알 수 있다.

OXC는 10,11-dihydro-10-oxo-CBZ로 CBZ와 비교할 때 dibenzazepine 핵을 갖는 공통점이 있으나 구조면에서 10,11-position에서 다르며 이러한 분자구조식의 차이는 OXC가 CBZ와 다른 방법으로 대사를 취하게 하는 원인이 된다.¹⁾ 사람의 체내에서 OXC는 거의 대부분이 곧 바로 완전하게 활성화된 대사물인 10,11-dihydro-10-hydroxy-5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide(MHD)로 바뀌어지고 OXC와 대사물인 MHD가 모두 항경련작용을 갖게 된다.¹⁾ 이외의 대사 산물로 10,11-dihydro-10,11-trans-dihydroxy-5H-dibenzo(b,f)azepine-5-carboxamide(DHD)도 형성 되는데 OXC와 DHD의 혈장 농도는 MHD 혈장농도의 1%보다도 적은 것으로 알려져 있고,^{1,17)} 따라서 대부분의 경우 OXC를 복용하는 경우 약물효과와 농도는 MHD 농도에 비례하는 것으로 알려져 있다. 따라서 OXC 효과를 추적하는데는 주로 MHD의 혈중 농도를 사용하는 것이 일반적이고 본 연구에서도 주로 MHD의 농도만을 측정하였다. 본 연구에서도 농도 측정과정에서 MHD와 함께 소량의 OXC와 DHD가 관찰되었으나 특별한 의미가 없어 분석에서 제외하였다.

OXC의 혈중농도를 측정하기 위해서는 다양한 방식이 있는데 HPLC를 이용한 방법이 많이 쓰인다.⁴⁾⁵⁾⁸⁻¹²⁾ 본 연구에서는 Elyas 등³⁾과 Menge 등⁶⁾의 방식을 이용하였는데 이 방법은 다른 방식에 비해 짧은 잔류시간과 비교적 간단한 mobile phase를 보여 조작이 간편하고 빠르다는 장점이 있다.⁴⁾⁵⁾

이론적으로 OXC와 MHD는 주로 noninducible cytosolic reductase로 대사가 되어 P450계에 대한 작용이 적은 것으로 알려져 있으나¹³⁾ cytochrome P450을 약하게 유도하는 작용은 있는 것으로 알려지고 있다.¹⁴⁾ OXC가 다른 약의 대사를 항진시킨다는 예로 스테로이드 제제로 된 피임약의 대사를 증가시켜 피임약의 효과를 감소시키는 작용이 있으나¹⁵⁾ CBZ 보다는 이러한 효과가 적은 것으로 알려져 있다.¹⁶⁾ OXC를 복용하는 환자는 기존에 CBZ를 복용했던 환자와 비교할 때 VPA 혹은 PHT의 용량을 각각 25%, 21% 증가시킨다고 알려져 있고,¹⁷⁾ 최근의 연구에서도 OXC가 CBZ보다 VPA 대사를 덜 유도한다고 한다.¹⁸⁾ 하지만 OXC의 주요 대사물인 MHD 하루 중 혈장농도는 VPA와 같이 사용하는 경우 단일요법으로 사용한 군보다 약간 증가되어

통계적으로 의의가 있게 변화한다고 하였으나¹⁹⁾ VPA는 OXC의 대사에 영향을 미치지 않는다는 보고²⁰⁾도 있어 논란이 있다. 본 연구에서는 비록 일회 밖에 혈중 농도를 측정하지 않았지만 비슷한 시점에 채혈하여 측정한 MHD의 혈중농도는 동일용량의 OXC를 사용하는 경우 OXC 단독 사용 군이나 VPA를 병용 사용하는 군에서 유의한 차이가 없어 VPA에 의해 영향을 받지 않는다는 것을 알 수 있었다. 따라서 동일 조건에서 비교하지는 않았지만 OXC는 기존의 CBZ 보다 VPA와 병용투여 하는 경우 약물 상호작용이 적거나 거의 없음을 알 수 있다.

OXC를 하루에 2번 투여하는 경우 3번 투여하는 것보다 MHD의 최고, 최저 혈중농도는 훨씬 의미 있을 정도로 변화가 관찰된다고 하였으나²¹⁾ 최고 최저농도의 차이는 거의 없어 임상적인 효과나 부작용에서 특별한 차이가 없다는 보고도 있다.²²⁾

OXC와 MHD는 둘 다 지질용해성으로 알려져 있고 따라서 뇌-수막 경계를 포함한 생리적인 막을 빠르게 잘 통과하며 MHD의 분포용적(volume of distribution)은 0.7~0.8 liter/kg로 알려져 있다.¹⁾ OXC 용량과 MHD 혈중농도와 의 관계는 직선적인데 OXC 300~2,700 mg의 범위에서 MHD의 농도는 0.93×OXC 용량(mg/kg)과 일치한다고 하였고,²³⁾ 900 mg에서 3600 mg까지 하루 평균 2680 mg의 OXC를 사용하였을 때 혈중 MHD의 농도는 24.8 ug/ml이었고¹⁷⁾ OXC를 하루 평균 789 mg 사용한 연구에서는 9.84

ug/ml였다.²⁴⁾ 본 연구에서는 OXC를 600 mg/day에서 1,800 mg/day(평균 960 mg/day)까지 복용하고 OXC의 혈중농도를 측정하였을 때 평균 MHD의 혈중농도는 15.9 ug/ml로 기존의 다른 연구들과 차이가 없었다. MHD의 혈중농도의 분포는 OXC 600mg/day 용량에서 7.43 ug/ml이고 OXC 1800 mg에서 27.0 ug/ml 범위였고 이 범위 내에서 환자들은 약에 의한 부작용을 호소하지 않았다. 또한 본 연구에서 상관계수(r)의 수치는 0.72에서 0.84의 범위에 있었고 특히 VPA와 병용 투여군에서는 이상체중을 이용하는 경우보다 실제체중을 이용하는 것이 상관계수 값이 컸는데 이는 VPA를 사용하는 경우 체중증가에 의한 이상체중과 실제체중의 차이에 의한 것이고 따라서 VPA를 사용하는 군에서는 실제체중으로 혈중농도를 예측하는 것이 더 정확하다고 할 수 있다. 따라서 0.76~0.84×OXC 용량(mg/kg)를 하면 해당환자에서 MHD의 혈중농도를 예측할 수 있다. 하지만 이 연구는 사용용량에 따른 혈중농도의 분포를 살펴본 것으로 이러한 용량에서 경련 관해와의 관계를 본 것은 아니었고 향후 약의 용량에 따른 경련의 관해의 관점에서 다시 약 용량과 MHD의 농도와의 관계를 살펴보는 것도 필요하다고 하겠다.

중심 단어 : Oxcarbazepine · 약물상호작용 · 적정농도.

- 논문접수일 : 1999년 11월 2일
- 심사통과일 : 2000년 1월 15일

REFERENCES

- 1) Levy RH, Mattson RH, Meldrum BS. In: Antiepileptic Drugs. 4th ed. New York: Raven Press, 1995:987-95.
- 2) Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:195-204.
- 3) Guerreiro MM, Vigonius U, Pohlmann H, de Manreza ML, Fejerman N, Antoniuk SA, Moore A. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;27:205-13.
- 4) Christe W, Kramer G, Vigonius U, Pohlmann H, Steinhoff BJ, Brodie MJ, Moore A. A double blind controlled clinical trial: oxcarbazepine versus sodium valproate in adults with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 1997;26:451-60.
- 5) Elyas AA, Goldberg VD, Patsalos PN. Simple and rapid micro-analytical high-performance liquid chromatographic technique for the assay of oxcarbazepine and its primary active metabolite 10-hydroxycarbamazepine. *J Chromatogr* 1990;528:473-9.
- 6) Menge GP, Dubois JP, Bauer G. Simultaneous determination of carbamazepine, oxcarbazepine and their main metabolites in plasma by liquid chromatography. *J Chromatogr* 1987;414:477-83.
- 7) Feldmann KF, Dorhofer G, Faigle JW, et al. Pharmacokinetics and metabolism of GP47 779, the main human metabolite of oxcarbazepine (GP47 680) in animals and healthy volunteers. In: Dam M, Gram L, Penry JK, eds. *advances in epileptology: XIIIth epilepsy international symposium*. New York: Raven Press, 1981:89-96.
- 8) Noirfalise A, Collinge A. Quantitative determination of oxcarbazepine. *J Chromatogr* 1982;274:417-20.
- 9) Rouan MC, Decherf M, Le Clanche V, Leicaillon JB, Godbillon J. Automated microanalysis of oxcarbazepine and its monohydroxy and transdiol metabolites in plasma by liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1994;658:167-72.
- 10) Hartley R, Green M, Lucock MD, Ryan S, Forsythe WI. Solid phase extraction of oxcarbazepine and its metabolites from plasma for analysis by high performance liquid chromatography. *Biomed Chromatogr* 1991;5:212-5.
- 11) Pienimaki P, Fuchs S, Isojarvi J, Vahakangas K. Improved detection and determination of carbamazepine and oxcarbazepine and their metabolites by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995;673:97-105.
- 12) Van Belle K, Verfaillie I, Ebinger G, Michotte Y. Liquid chromatographic assay using a microcolumn coupled to a U-shaped

- optical cell for high-sensitivity ultraviolet absorbance detection of oxcarbazepine and its major metabolite in microdialysates. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995;672:97-102.
- 13) Faigle JW, Menge GP. Pharmacokinetic and metabolic features of oxcarbazepine and their clinical significance: comparison with carbamazepine. *Int Clin Psychopharmacol*: 1990;5 (supp 1):73-82.
 - 14) Riva R, Albani F, Contin M, Baruzzi A. Pharmacokinetic interactions between antiepileptic drugs. Clinical considerations. *Clin Pharmacokinet* 1996;31:470-93.
 - 15) Perucca E. The new generation of antiepileptic drugs: advantages and disadvantages. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:531-43.
 - 16) Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Rautio A, Pelkonen O, Myllyla VV. Serum sex hormone levels after replacing carbamazepine with oxcarbazepine. *Eur J Clin Pharmacol* 1995; 47:461-4.
 - 17) Houtkoooper MA, Lammertsma A, Meyer JWA, et al. Oxcarbazepine (GP 47.680): a possible alternative to carbamazepine. *Epilepsia* 1987;28:693-8.
 - 18) Battino D, Croci D, Granata T, Bernardi G, Monza G. Changes in unbound and total valproic acid concentrations after replacement of carbamazepine with oxcarbazepine. *Ther Drug Monit* 1992;14:376-9.
 - 19) May TW, Rambeck B, Salke-Kellermann A. Fluctuations of 10-hydroxy-carbazepine during the day in epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1996;93:393-7.
 - 20) Arnoldussen W, Hulsman J, Rentmeester T. Oxcarbazepine interactive with valproate?. A clinical and pharmacokinetic study in several patient groups. *Epilepsia* 1992;33 (Suppl 3):111.
 - 21) Palm R, Nilsson HL, Klosterskov JP, et al. Diurnal plasma concentration profiles of oxcarbazepine: comparison between administration twice and three times daily. *Epilepsia* 1991;32 (Suppl 1):69.
 - 22) Arnoldussen W, Hulsman J. Oxcarbazepine (OCBZ) twice daily is as effective as OCBZ three times daily: a clinical and pharmacokinetic study of 24 volunteers and 6 patients. *Epilepsia* 1991;32 (Suppl 1):69.
 - 23) Augusteijn R, van Parys JAP. Oxcarbazepine (Trileptal, OXC)-dose-concentration relationship in patients with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 1990;82 (Suppl 133):37.
 - 24) Bluuau P, Stoll KD, Froscher W. Oxcarbazepine versus carbamazepine. In Wolf P, Dam M, Janz D Dreifuss FE, eds. *Advances in epileptology*, New York: Raven Press, 1987: 331-6.