

Comprimidos de Teofilina de Acción Prolongada, Tipo Matriz Hidrofílica: Estudios de Biodisponibilidad*

LUIS L. DALL, RUBEN S. RIMADA,
AQUILES D. De ROMEDI y JORGE SOUTRIC

Laboratorios BAGO S.A., Calle 4 N° 1429, 1900 La Plata, Argentina

RESUMEN. La Teofilina ha sido muy utilizada en el tratamiento del asma bronquial, pero por diversas razones muchos médicos clínicos llegaron a considerarla de uso problemático. Mediante la aplicación de modernas técnicas analíticas de monitoreo de drogas en fluidos biológicos se ha profundizado el conocimiento de la farmacocinética de la teofilina. Este hecho, sumado a que la Industria Farmacéutica ha avanzado notablemente en el desarrollo de sistemas terapéuticos de liberación prolongada, ha permitido el resurgimiento de la teofilina. El presente trabajo caracteriza el funcionamiento de una matriz tipo hidrofílica, sus propiedades y ventajas. Se describe asimismo un estudio de biodisponibilidad en dosis única (voluntarios sanos) y dosis repetida (pacientes asmáticos).

SUMMARY. "Tablets of sustained-release theophylline, hydrophilic matrix type: bioavailability studies". Theophylline has been largely used in the treatment of bronchial asthma, but different reasons have led many clinicians to consider theophylline as a "difficult" drug. At the present time, modern analytical techniques for drug monitoring in biological fluids allowed to improve the knowledge of its pharmacokinetic behavior. This fact, joined to recent advances of pharmaceutical industry on the development of controlled-release dosage forms promoted theophylline renaissance. The present work characterizes the performance of an hydrophilic matrix, its properties and advantages. A single-dose bioavailability study (health volunteers) and a multiple-dose study (asthmatic patients) are also described.

INTRODUCCION

La formulación de sistemas terapéuticos que permitan la liberación programada del principio activo se ha convertido en una de las tendencias actuales más

atractivas del campo farmacéutico.

Estos sistemas han permitido el resurgimiento de la teofilina por las siguientes razones:

a) prolongando en el tiempo el efec-

PALABRAS CLAVE: Teofilina; Comprimidos Acción Prolongada; Matriz Hidrofílica; Disolución; Bio-disponibilidad; Dosis única; Dosis repetida.

KEY WORDS: Theophylline; Sustained Release Tablets; Hydrophilic matrix; Dissolution; Bioavailability; Single-dose; Multiple-dose.

* Trabajo presentado en el III Congreso Argentino de Farmacia y Bioquímica Industrial, Buenos Aires, Octubre de 1984.

to farmacológico

b) minimizando efectos adversos.

c) reduciendo la frecuencia de la dosificación.

En particular, los sistemas basados en una matriz hidrofílica (una hidroxipropilmetilcelulosa, Fig. 1) tienen un funcionamiento característico luego de la ingestión:

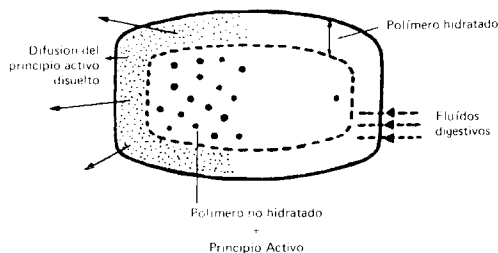


Figura 1. Descripción esquemática de un comprimido con un sistema de matriz hidrofílica.

A medida que el proceso de hidratación continúa hacia el centro, la capa externa se disuelve hasta un punto en que el comprimido, ya sin teofilina y reducido en su tamaño por erosión, termina por desaparecer en el tracto gastrointestinal.

El objeto de este trabajo es caracterizar y evaluar las propiedades de un comprimido de teofilina de acción prolongada formulado como matriz hidrofílica con el propósito de lograr:

a) velocidad de disolución uniforme (orden 0) e independiente de los cambios de pH gastrointestinales.

b) biodisponibilidad adecuada y

c) mantenimiento satisfactorio del nivel de teofilina en sangre con una posología de administración cada 12 horas.

ENSAYO DE DISOLUCION (Fig. 2)

Aparato según USP XX edición, modelo canastilla a 100 ± 5 rpm y 37°C .

Medio gástrico simulado: HCl a pH $1,1 \pm 0,1$. Medio intestinal simulado: buffer fosfato pH $6,5 \pm 0,1$.

Se efectuaron determinaciones sobre 6 comprimidos, en ambos medios, retirándose muestras cada hora durante 6 horas.

La valoración de teofilina se efectuó espectrofotométricamente a 273 nm o por cromatografía líquida a alta presión en fase invertida, según se describe posteriormente.

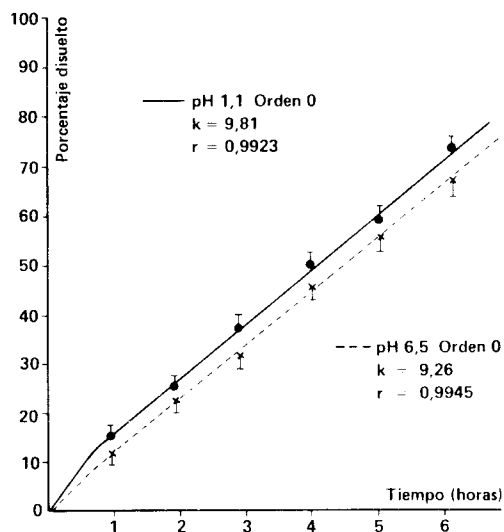


Figura 2. Ensayo de disolución de comprimidos de teofilina tipo matriz hidrofílica. Los símbolos (●) y (x) expresan, respectivamente, los valores promedio a pH 1,1 y 6,5. Las barras representan las desviaciones standard correspondientes. El valor de K representa la pendiente de la recta ajustada por cuadrados mínimos y r da el grado de asociación lineal para una velocidad de disolución orden 0.

METODOLOGIA ANALITICA

Existen numerosos métodos reportados para medir el nivel de teofilina en plasma o suero¹⁻³. La cromatografía líquida a alta presión en fase invertida (RP HPLC) se presenta como método de elección y fue utilizado en este estudio.

Se coloca 1 ml de plasma en un tubo de vidrio con tapón esmerilado, se adicionan 0,5 ml de ácido tricloroacético al 10% y se agita con Vortex durante 1 mi-

nuto. Se agrega 0,5 ml de metanol y se agita con Vortex nuevamente durante 1 minuto. Se centrifuga 10 minutos a 3000 rpm. El sobrenadante se filtra y se inyecta 50 μ l.

Se emplea un cromatógrafo líquido ISCO 1440 equipado con detector espectrofotométrico Schoeffel 770, con columna Spherisob 10 ODS de 250 mm de largo y 4,6 mm de diámetro y una fase móvil constituida por metanol-ácido acético al 1% en agua (25:75).

El detector opera a 270 nm con una sensibilidad de 0,02 unidades de absorbancia a escala completa.

Se cuantifica relacionando la altura de los picos mediante una curva de calibración, que se obtiene con muestras de plasma no tratado a las cuales se les efectúan agregados de cantidades conocidas de teofilina. La curva presenta buena linealidad entre 2 y 20 μ g/ml con un coeficiente de correlación $r = 0,9991$, un coeficiente de variación $CV = 3,1\%$ y un límite de detección de 0,5 μ g/ml.

(7) voluntarios no fumadores adultos normales, sanos y no medicados. Edad promedio 42 ± 5 años (rango 38-48) y peso promedio 75 ± 10 kg (rango 63-90). Todos los sujetos se abstuvieron de ingerir té, café, chocolate, bebidas alcohólicas y colas durante las 48 horas previas y durante el ensayo.

Cada voluntario recibió en ayunas una dosis media de teofilina de $4,73 \pm 0,37$ mg/kg (rango 4,36 a 5,10). Se utilizó un comprimido de acción prolongada de 300 mg de teofilina para pesos menores de 70 kg y un comprimido de 300 mg de teofilina más una fracción de 100 mg (400 mg de teofilina) para aquellos de más de 70 kg. La ingesta fue acompañada de 120 ml de agua y la alimentación durante el ensayo fue normoproteica, normoglucídica e hipolípídica.

Se tomaron muestras a las 0, 2, 4, 6, 8 y 12 horas. La sangre, heparinizada, fue centrifugada y el plasma obtenido se conservó en heladera hasta su análisis.

BIODISPONIBILIDAD

El estudio se llevó a cabo con siete

Los resultados se presentan en la tabla 1 y en la Fig. 3.

Sujeto	Peso (kg)	Dosis (mg)	TIEMPO (Horas)					
			0	2	4	6	8	12
JS	68	300	—	5,2	6,4	5,3	4,8	3,5
HA	86	400	—	4,9	5,3	4,9	4,8	4,0
JR	90	400	—	2,4	4,3	7,8	6,6	4,8
FM	63	300	—	5,0	5,5	6,0	5,9	5,0
CM	74	400	—	3,3	6,4	8,6	7,4	6,3
MD	79	400	—	4,0	5,7	6,0	5,6	4,8
JF	68	300	—	5,0	6,1	6,0	5,7	4,5
$\bar{x} \pm \sigma n-1$				$4,26 \pm 1,06$	$5,67 \pm 0,74$	$6,37 \pm 1,34$	$5,83 \pm 0,94$	$4,7 \pm 0,88$

Tabla 1. Valores promedio \pm error standard de las concentraciones de teofilina en plasma de 7 voluntarios sanos (en microgramos por mililitro) luego de la administración de una dosis media de 4,7 mg/kg.

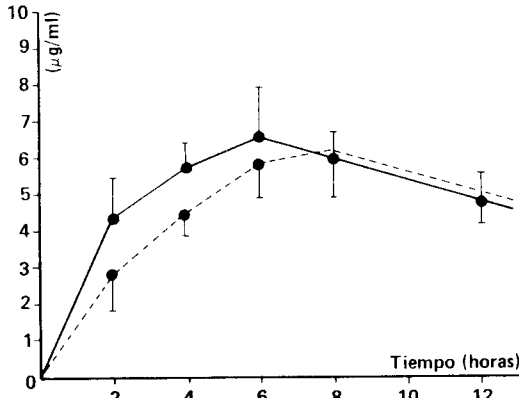


Figura 3. — valores promedio ± error estándar de las concentraciones de teofilina en plasma (en microgramos por mililitro) para 7 voluntarios sanos luego de la ingestión de comprimidos enteros de acción prolongada (dosis media: 4.7 mg/kg). - - - - - fuente bibliográfica¹.

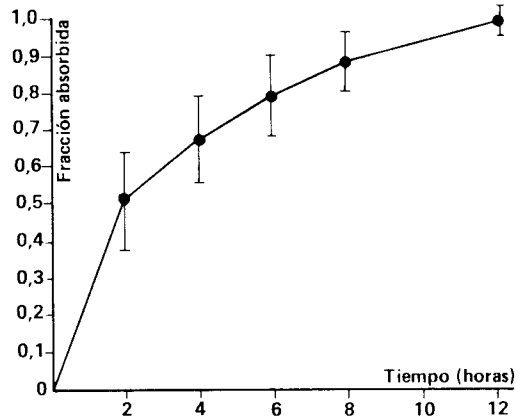


Figura 4. Valores promedio ± error de la fracción absorbida en función del tiempo sobre 7 voluntarios sanos luego de la ingestión de comprimidos de acción sostenida (dosis media: 4.7 mg/kg).

CALCULOS DE LA FRACCIÓN ABSORBIDA (Fig. 4)

La fracción de dosis absorbida (f) a un tiempo dado (t) se obtiene por el método de Wagner-Nelson según la fórmula:

$$f = \frac{(Xa)^t}{(Xa)^\infty} = \frac{Ct + k_e \int_0^t C_t \cdot dt}{k_e (\int_0^{t_n} C_t dt + \frac{C_{t^\infty}}{k_e})}$$

donde $\int_0^t C_t dt$ y $\int_0^{t_n} C_t dt$ son las áreas bajo la curva de la concentración de teofilina en plasma (C_t) en los intervalos de tiempo: 0 y t y 0 y t_n (última determinación) respectivamente.

Las áreas se calculan utilizando el método trapezoidal. El valor de la constante de eliminación ($k_e = 0.11 \text{ horas}^{-1}$) es bibliográfico¹.

ESTUDIOS EN DOSIS REPETIDA

Se llevó a cabo con 10 pacientes asmáticos, tratados con teofilina de acción prolongada evitándose todo otro tipo de medicación antiasmática. Los controles de teofilina en sangre se efectuaron luego

de 7 a 10 días de tratamiento (condición *steady-state*), a las 4 horas de la ingestión diurna (8,00 horas) y a las 12 horas de la ingestión nocturna (20,00 horas). Los resultados de los ensayos se vuelcan en la Tabla 2.

DISCUSION

La velocidad de disolución de la teofilina en función del tiempo tiene una cinética que se aproxima a la de orden 0 (Fig. 2), frente a diferentes pH (gástrico e intestinal); esta velocidad no se modifica, dado que se observa prácticamente una misma pendiente.

Estas características resumen una condición casi ideal, manifestadas por la regularidad en la entrega de teofilina, por parte del comprimido, aún frente a las variaciones de pH en el tracto gastrointestinal.

Los valores medios de teofilina en sangre (dosis única) son satisfactorios (Fig. 3). Las condiciones experimentales y los datos obtenidos son comparables a los obtenidos por Simons *et al.*¹.

El control de teofilina en sangre en tabla 2 en 10 pacientes asmáticos (dosis repetida) consigue fluctuaciones satisfactorias (sólo un caso > 100%)^{4, 5}.

Se observa además una mayor fluctuación en los pacientes de menor edad, característica de los metabolizadores rápidos (jóvenes y/o fumadores).

Pa- ciente	Edad (años)	Peso (kg)	Dosis (mg/12 hs)	Nivel sanguíneo a las 4 hs (µg/ml)	Nivel sanguíneo a las 12 hs (µg/ml)	Porcentaje Fluctuación (*)
DJ	26	81	400	15,3	6,6	131,8
GG	15	56	300	6,2	5,7	8,8
LA	18	72	500	13,9	7,5	85,3
AG	15	67	300	12,4	6,7	85,1
LD	38	89	300	18,5	11,6	59,5
ZV	50	55	300	12,7	12,0	5,8
MJ	57	68	300	11,5	8,2	40,2
PC	75	69	300	12,5	9,1	37,4
CD	59	64	300	13,2	8,4	57,1
RC	58	67	300	12,2	8,9	37,1

$$(*) \text{ Porcentaje de Fluctuación: } \frac{\text{Valor pico-Valor basal}}{\text{Valor basal}} \times 100$$

Tabla 2. Dosis repetida: Teofilina en sangre a las 4 horas (valor pico) y a las 12 horas (valor basal) en 10 pacientes asmáticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Simons, K.J., E.M. Frith y E.R. Simons (1982) *J. Pharm. Sci.* 71: 505-11
2. Kotzan, J.A., J.V. Vallner, J.T. Stewart, I.L. Honigberg y W.J. Brown (1984) *Drug Intell. and Clin. Pharm.* 18: 147-53
3. Shargel, L., J. Stevens, J.E. Fuchs y A.B.C. Yu (1981) *J. Pharm. Sci.* 6: 599-605
4. Weinberger, M., L. Hendeles y L. Wong (1981) *J. Pediat.* 99: 145-52
5. Weinberger, M. y L. Hendeles (1983) *N. Engl. J. Med.* 308: 760-4