

Determinación de la Biodisponibilidad Absoluta de un Comprimido de Liberación Controlada de Teofilina

María Nella GAI, Ana María THIELEMANN, Fernando MUÑOZ,
Claudio TELHA y Hernán CHAVEZ

*Departamento de Ciencias y Tecnología Farmacéuticas,
Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Universidad de Chile,
Casilla 233, Santiago 1, Chile*

RESUMEN. Se evalúa la biodisponibilidad absoluta de un comprimido de liberación controlada de teofilina desarrollado en nuestro laboratorio, el cual utiliza resinas acrílicas Eudragit como sistema regulador de la cesión del fármaco y tecnología convencional en su fabricación. El estudio se realiza con la participación de voluntarios sanos y se compara el comprimido tanto con una administración intravenosa de aminofilina como con una solución oral de la misma. El comportamiento farmacocinético de la teofilina administrada por vía intravenosa se ajusta mejor a un modelo bicompartimental. Por el contrario, la solución oral no presenta una tendencia clara. El comprimido de liberación controlada produce un efectivo retardo en la liberación del fármaco desde la forma farmacéutica, obteniéndose menores C_{\max} y mayores t_{\max} que con la solución oral. Su comportamiento farmacocinético se adapta mejor a un modelo monocompartimental, debido al enmascaramiento de la fase de distribución rápida por el proceso de absorción. El retraso en la cesión de fármaco no afecta la capacidad de la formulación para entregar prácticamente toda la dosis, ya que la fracción absorbida alcanza un $91 \pm 10,6\%$. Algunos autores han informado que la aminofilina administrada como solución oral presenta una biodisponibilidad total y que eventualmente podría ser una buena alternativa a la administración intravenosa, evitando así sus inconvenientes. De acuerdo con el comportamiento farmacocinético de la solución oral observado en este estudio, no parece conveniente el reemplazo de la administración intravenosa por dicha solución.

SUMMARY. "Absolute Bioavailability Determination of a Sustained Release Theophylline Tablet". The absolute bioavailability of a sustained release tablet developed in our laboratory was evaluated. The formulation employs acrylic resins Eudragit as the sustaining release system and tablets were obtained using conventional technology. The study was carried out on healthy volunteers comparing the tablet performance with both intravenous and oral solution aminophylline administration. The pharmacokinetic behavior of intravenous theophylline fits well to a two compartment model; the oral solution does not exhibit a clear tendency. The sustained release tablet produces an effective delay in the release of the drug from the pharmaceutical form, obtaining lower C_{\max} and higher T_{\max} than the oral solution. Its pharmacokinetic behavior fits better to an one compartment model, due to the masking of the fast distribution phase by the absorption process. The delay does not affect the ability of the formulation to delivery practically all the dose, since the absorbed fraction was $91 \pm 10.6\%$. Some authors have reported that aminophylline oral solutions have complete bioavailability and could be a good alternative to the intravenous administration, thus avoiding its potential risks. According to the pharmacokinetic behavior of the oral solution it does not seem possible to replace the intravenous administration for the oral solution.

PALABRAS CLAVE: Teofilina; Liberación controlada; Biodisponibilidad; Resinas acrílicas.
KEY WORDS: Theophylline; Sustained release; Bioavailability; Acrylic Resins.

INTRODUCCION

La teofilina es un fármaco que ha sido utilizado por décadas en el tratamiento del asma bronquial. Durante algún tiempo fue reemplazada por otros medicamentos debido a su difícil manejo terapéutico. La caracterización de su comportamiento farmacocinético ha permitido su uso con menores riesgos en los últimos años. Sin embargo, la gran variabilidad interindividual, así como su estrecho margen terapéutico, hacen que su utilización siga siendo compleja ¹⁻⁴.

Los preparados de liberación controlada, que posibilitan la entrega gradual del fármaco evitando así los efectos laterales, han significado un gran avance en la seguridad de uso de este medicamento. Además, han permitido un régimen de dosificación que redundo en un mejor cumplimiento de la terapia por parte del paciente ¹⁻⁴.

Existen diferentes sistemas que permiten controlar la cesión del fármaco desde la forma farmacéutica. En nuestro laboratorio hemos desarrollado un comprimido de liberación controlada de teofilina utilizando una combinación de resinas acrílicas, Eudragit S100 y RSPM, y que tiene la ventaja de no requerir tecnología sofisticada para su elaboración.

Debido a las propiedades farmacocinéticas de la teofilina y a la complejidad físico-química de los sistemas que se encargan de regular la liberación, se hace indispensable la determinación de la biodisponibilidad en la evaluación final del desarrollo de formulaciones.

Algunos autores han informado que la biodisponibilidad de las soluciones de aminofilina administradas por vía oral es completa y que podrían constituir una alternativa a la administración intravenosa, evitando así sus riesgos ⁵⁻⁷. Con el fin de evaluar esta posibilidad para trabajos futuros, en este estudio se compara el comprimido desarrollado tanto con una administración intravenosa como oral de la solución de aminofilina.

PARTE EXPERIMENTAL

El comprimido de teofilina objeto de este estudio presenta la siguiente formulación:

<i>Teofilina</i>	<i>300 mg</i>
<i>Lactosa spray dried</i>	<i>20 mg</i>
<i>Avicel PH 101</i>	<i>20 mg</i>
<i>Eudragit S100</i>	<i>20 mg</i>
<i>Eudragit RSPM</i>	<i>60 mg</i>
<i>Aerosil</i>	<i>0.5 mg</i>
<i>Estearato de magnesio</i>	<i>2 mg</i>

El comprimido se obtiene granulando la teofilina con una solución alcohólica de Eudragit S100. Una vez seco el granulado es mezclado con el resto de los componentes de la formulación y es comprimido en una tableteadora excéntrica.

Se utilizó una solución de aminofilina para la administración del bolus intravenoso y de la solución oral. La dosis administrada en forma de bolus correspondió a 131,46 mg de teofilina y la de la solución oral a 187,8 mg de teofilina.

En la experiencia participaron 6 voluntarios sanos, jóvenes, varones, no fumadores, cuyas edades fluctuaron entre 21 y 26 años y con una relación peso/talla normal. Se comprobó su estado de salud mediante un examen médico y pruebas de laboratorio clínico. Fueron ampliamente informados acerca de la experiencia, después de lo cual dieron su consentimiento por escrito para participar en ella.

Los sujetos se sometieron a una dieta libre de metilxantinas los 3 días previos a cada experiencia. El día del ensayo llegaron con un ayuno previo de 12 horas, el que se mantuvo hasta 3 horas después del inicio de la experiencia. La administración oral de la forma seleccionada se hizo con 150 ml de agua.

La secuencia de administración correspondió a un diseño completamente cruzado, de acuerdo a un cuadrado latino de 3x3.

Se obtuvieron muestras de sangre a los tiempos seleccionados, se separó el plasma por centrifugación y se congeló a -20 °C hasta su análisis.

Las muestras fueron purificadas mediante extracción con solventes y cuantificadas por HPLC ⁸. Se utilizó una columna de 15 cm rellena con octadecilsilano, con un tamaño de partícula de 10 µm. La precolumna utilizó el mismo relleno y su largo fue de 2,5 cm. La fase móvil correspondió a una mezcla de KH₂PO₄ 0,02 M/metanol (80:20) de pH 5. La velocidad de flujo fue de 1,7 ml/min y la detección se realizó midiendo la absorción al UV a 272 nm. Como estándar interno se utilizó 8-cloroteofilina. El tiempo de retención para teofilina fue de 3,5 minutos y para el estándar interno de 7 minutos.

Se prepararon curvas de calibración en el rango 0-10 µg/ml de teofilina. Para ello, se utilizó plasma blanco libre de metixantinas y se siguió el mismo tratamiento de purificación y cuantificación descrito anteriormente.

Los parámetros farmacocinéticos se calcularon por los métodos clásicos a partir de los datos experimentales. Se utilizó la teoría estadística de los momentos para calcular los tiempos medios de residencia. Para el estudio estadístico se utilizó análisis de varianza y la prueba de LSD.

RESULTADOS Y DISCUSION

La Figura 1 muestra el perfil plasmático promedio obtenido después de la administración intravenosa de aminofilina. El comportamiento farmacocinético se adapta mejor a un modelo bicompartimental, característico de la administración intravascular de teofilina. La fase α es muy rápida, con una vida media de $26,3 \pm 15,6$ minutos y es el resultado de la desaparición de la teofilina desde el plasma principalmente por procesos de distribución entre el compartimiento central y el periférico. La fase β es lenta, con una vida media de $7,2 \pm 2,1$ horas.

La Tabla 1 resume los parámetros que caracterizan el comportamiento farmacocinético de la teofilina administrada por vía intravenosa. Ellos presentan una gran variabilidad interindividual y en su magnitud concuerdan con los descritos por otros autores ^{2,4,6}.

La Figura 2 muestra el perfil plasmático promedio obtenido después de la administración de una solución oral de aminofilina. La absorción ocurre muy rápidamente e incluso en 4 de los 6 voluntarios se apreció solamente una declinación en las concentraciones plasmáticas, no pudiéndose establecer la concentración máxi-

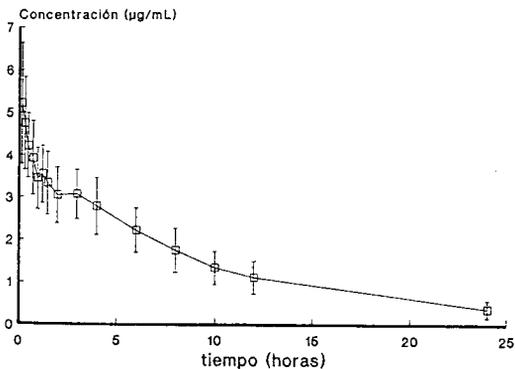


Figura 1. Perfil promedio de concentración plasmática versus tiempo obtenido después de la administración intravenosa de aminofilina (se indica la desviación estándar).

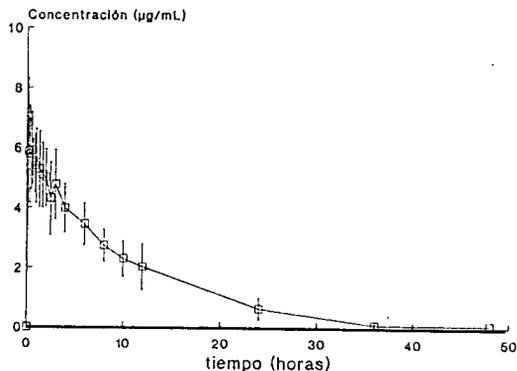


Figura 2. Perfil promedio de concentración plasmática versus tiempo obtenido después de la administración de aminofilina como solución oral (se indica la desviación estándar).

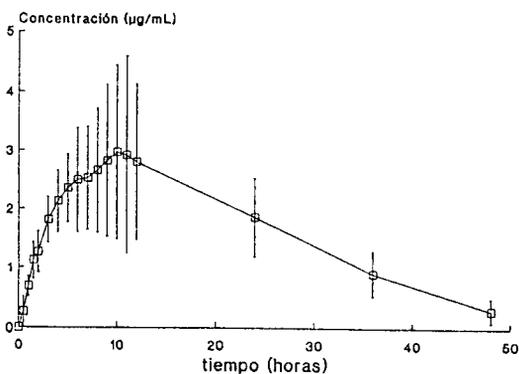


Figura 3. Perfil promedio de concentración plasmática versus tiempo obtenido después de la administración del comprimido de liberación controlada (se indica la desviación estándar).

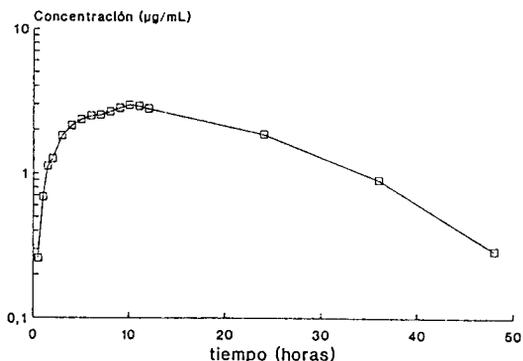


Figura 4. Perfil semilogarítmico promedio de concentración plasmática versus tiempo obtenido después de la administración del comprimido de liberación controlada.

	Vol. N° 1	Vol. N° 2	Vol. N° 3	Vol. N° 4	Vol. N° 5	Vol. N° 6	Prom ± DS
β (h ⁻¹)	0.121	0.072	0.185	0.095	0.070	0.098	0.107 ± 0.04
α (h ⁻¹)	3.279	0.748	2.080	2.386	1.089	3.024	2.101 ± 0.9
C ₀ (µg/mL)	6.986	4.857	4.999	9.262	8.085	4.033	6.370 ± 1.9
ABC ₀ [∞] µgml ⁻¹ h	73.122	123.466	41.020	106.356	90.461	74.288	84.786 ± 26.3
Cl Lh ⁻¹ Kg ⁻¹	0.063	0.041	0.100	0.051	0.054	0.052	0.060 ± 0.02
Vd área LKg ⁻¹	0.522	0.567	0.538	0.540	0.770	0.528	0.578 ± 0.09
TMR (h)	8.4	12.1	5.4	9.2	9.3	9.43	9.0 ± 2.0
k ₁₀ (h ⁻¹)	0.218	0.090	0.278	0.199	0.204	0.124	0.186 ± 0.06
k ₂₁ (h ⁻¹)	1.820	0.598	1.384	1.139	0.374	2.390	1.284 ± 0.69
k ₁₂ (h ⁻¹)	1.362	0.132	0.603	1.143	0.581	0.608	0.738 ± 0.40

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración de una dosis de 131.46 mg de teofilina por vía intravenosa. * áreas bajo la curva ajustadas a una dosis de 300 mg.

	Vol. N° 1	Vol. N° 2	Vol. N° 3	Vol. N° 4	Vol. N° 5	Vol. N° 6	Prom ± DS
K (h ⁻¹)	0.131	0.056	0.138	0.108	0.143	0.076	0.109 ± 0.03
ABC ₀ [∞] logarit. µgml ⁻¹ h	95.088	127.826	59.296	140.842	87.973	93.064	100.7 ± 26.8
TMR (h)	7.5	6.9	8.2	10.7	7.7	13.0	9.0 ± 2.2
C _{max} (µg/mL)	7.9	8.5	4.2	7.4	6.9	4.5	6.6 ± 1.6
T _{max} (h)	0.333	0.167	1.0	0.333	0.5	0.667	0.5 ± 0.3
F (%)	130.0	103.5	144.6	132.4	97.3	125.3	122.2 ± 16.6

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración de una dosis de 187.80 mg de teofilina en solución por vía oral. * áreas bajo la curva ajustadas a una dosis de 300 mg.

	Vol. N° 1	Vol. N° 2	Vol. N° 3	Vol. N° 4	Vol. N° 5	Vol. N° 6	Prom ± DS
K (h ⁻¹)	0.048	0.055	0.088	0.122	0.028	0.051	0.065 ± 0.03
k _A (h ⁻¹) Loo Riegelman	0.150	0.222	0.186	0.115	0.270	0.168	0.185 ± 0.05
C _{max} (µg/mL)	3.4	4.4	2.4	6.2	2.5	2.1	3.5 ± 1.4
T _{max} (h)	7.6	8.3	5.7	7.3	3.2	7.5	6.6 ± 1.7
ABC ₀ [∞] logarit. µgml ⁻¹ h	96.963	113.664	41.904	97.100	78.453	68.089	82.7 ± 23.3
TMR (h)	22.4	20.46	15.1	17.2	35.7	22.7	22.3 ± 6.6
TMA (h)	14.0	8.3	9.7	8.0	26.4	13.3	13.3 ± 6.3
F (%)	132.6	92.1	100.0	91.3	86.7	91.7	99.1 ± 15.5

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos obtenidos después de la administración de un comprimido de liberación controlada de teofilina (300 mg).

Voluntario	C _{ss} (µg/mL)	C _{min} (µg/mL)	C _{max} (µg/mL)
1	15.21	10.38	20.75
2	12.05	8.22	16.44
3	11.55	7.89	15.77
4	14.13	9.64	19.28
5	7.96	5.43	10.86
6	9.88	6.74	13.48

Tabla 4. Concentraciones promedio, mínima y máxima extrapoladas a la situación de estado estable, calculadas con las concentraciones plasmáticas después de la administración de un comprimido de liberación controlada de teofilina de 300 mg considerando un intervalo de dosificación de 12 horas.

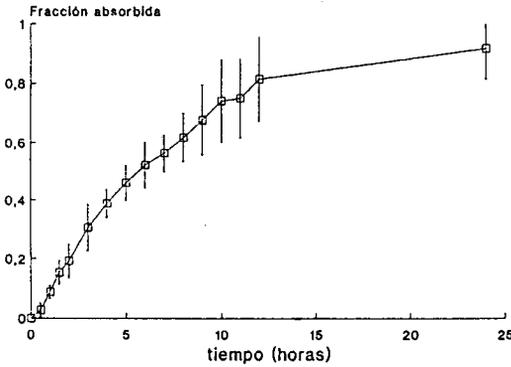


Figura 5. Perfil de absorción promedio obtenido por el método de Loo y Riegelman para el comprimido de liberación controlada (se indica la desviación estándar).

ma. Esto implicaría que la absorción es tan rápida que no fue posible detectarla con los puntos experimentales del muestreo.

La solución oral no exhibe un comportamiento farmacocinético claro y resulta muy difícil determinar cierta tendencia en este sentido. Algunos voluntarios presentaron una tendencia al modelo monocompartimental, que ha sido descrito para la administración oral de teofilina, mientras otros se asemejaron más a la administración intravenosa, bicompartmental. Frente a esta situación no fue posible caracterizar el proceso de absorción. Tampoco se pudo establecer

el tiempo medio de residencia en algunos sujetos, por cuanto resultaba ser inferior al de la administración intravenosa.

La Tabla 2 resume los parámetros farmacocinéticos obtenidos a partir de la administración de la solución oral. Las áreas bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo (ABC) resultaron mayores que para la administración intravenosa, lo cual redundaba en una sobreestimación de la biodisponibilidad de la solución oral. Algunos investigadores ⁴⁻⁷ informan que la teofilina es completamente absorbida a partir de una solución oral cuando es administrada en forma de su sal soluble aminofilina y que la cantidad absorbida fluctúa entre 99 y 103% comparada con la administración intravenosa. No se explica la sobreestimación de la cantidad absorbida, probablemente porque los valores superiores a 100% no han resultado estadísticamente diferentes de los de la administración intravascular. En nuestro trabajo se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las ABC de la solución oral e intravenosa ($p < 0,05$).

No disponemos de información en cuanto a la biodisponibilidad de la aminofilina como tal, ya que se parte del supuesto que ella va a generar la molécula activa que es la que se determina analíticamente. Se podría pensar que la aminofilina como tal tiene algún tipo de afinidad por los elementos figurados de la sangre diferente de la que tiene la teofilina. Si es así, habría una diferencia importante entre la aminofilina administrada directamente al torrente sanguíneo y la administrada por vía oral. Esta última enfrenta las drásticas condiciones del sistema digestivo liberando teofilina, la que llega al torrente circulatorio eventualmente con una afinidad diferente por los elementos figurados. Esta posibilidad requiere indudablemente de un estudio adicional que permita establecer si es éste un mecanismo posible o no.

En todo caso, con los resultados obtenidos en este estudio hemos descartado por el momento el reemplazo de la solución intravenosa por la oral, hasta dilucidar adecuadamente el problema.

Las Figuras 3 y 4 muestran respectivamente el perfil promedio de concentración plasmática *versus* tiempo y el perfil semilogarítmico, obtenidos después de la

administración del comprimido de liberación controlada desarrollado en nuestro laboratorio. Su comportamiento farmacocinético se adapta mejor a un modelo monocompartimental que ha sido descrito por otros autores para este tipo de preparados de teofilina. Ello se debe a que la fase de distribución α queda enmascarada como consecuencia del proceso de absorción, situación que es común en este tipo de formulaciones ⁹.

La Tabla 3 resume los parámetros farmacocinéticos calculados para la administración del comprimido de liberación controlada. En todos ellos se observa una gran variabilidad interindividual. Se aprecia que el comprimido produce un efectivo retardo en la liberación del fármaco, ya que se encuentran menores concentraciones máximas y mayores tiempos máximos que con la administración de la solución oral (Tablas 2 y 3). Los tiempos medios de residencia resultaron estadísticamente mayores para el comprimido que para la administración intravenosa, lo que está de acuerdo con la modalidad de administración. El retraso en la cesión del fármaco no afecta la capacidad del sistema para entregar prácticamente toda la dosis, ya que la cantidad absorbida alcanzó a un $91 \pm 10,6\%$.

Los tiempos medios de absorción resultaron dentro de lo esperado para un comprimido de liberación controlada. El perfil promedio de absorción (Figura 5), determinado mediante el método de Loo y Riegelman, permite apreciar que la absorción se produce en forma gradual, observándose un 40% de la fracción absorbida a las 5 horas y valores cercanos al 80% a las 12 horas. El proceso de absorción se ajustó mejor a una cinética de primer orden, con una constante de velocidad de absorción promedio de $0,185 \text{ h}^{-1}$.

La comparación de los resultados obtenidos con el comprimido de liberación controlada con otros de la literatura nos permite afirmar que su biodisponibilidad es adecuada y que la variabilidad que presenta es menor que para otras formulaciones de este tipo ^{1,2,5-7}.

Utilizando los datos obtenidos con la administración del comprimido y suponiendo una farmacocinética lineal, se extrapolaron a una situación de dosis múltiple con un intervalo de dosificación de 12 horas (Tabla 4). En esta situación, la fluctuación de las concentraciones plasmáticas estaría siempre dentro del margen terapéutico o con valores muy cercanos a él y la concentración en el estado estacionario no alcanzaría concentraciones subterapéuticas ni tóxicas. Este comportamiento de la formulación, unido a su adecuada biodisponibilidad, permitiría un adecuado manejo terapéutico con un bajo riesgo.

Agradecimientos. Este trabajo fue realizado con el financiamiento del proyecto M 3117/9223 del DTI, Universidad de Chile, Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Hendeles L., R. Iafrate y M. Weinberger (1984) *Clin. Pharmacokin.* **9**: 95-135
2. Hendeles L., M. Weinberger y L. Bighley (1977) *Amer. J. Hosp. Pharm.* **34**: 525-7

3. Hendeles L., M. Weinberger y G. Johnson (1981) "Theophylline" en "Applied Pharmacokinetics" (Evans J., W. Schentag y S. Jusko Eds.) San Francisco Applied Therapeutics Inc., págs. 95-137
4. Kotzan J., J. Vallner, J. Stewart, I. Honigberg y W. Brown (1984) *Drug Intelligence and Clin. Pharm.* **18**: 147-55
5. Weinberger M., L. Heneles y L. Bighley (1978) *The New England Journal of Medicine*: Vol. **229** (16): 885-7
6. Splangler D., D. Kalof, F. Bloom, H. Wittig (1978) *Annals of Allergy* **40**: 6-11
7. Sallet J., M. Hill, A. Stecenko, M. McKenzie, L. Hendeles (1988) *Pediatrics* **81** (1): 116-20
8. Pezoa R., M.N. Gai, C. Gutiérrez y A. Arancibia (1992) *An. Real Acad. Farm.* **58**: 269-83
9. Ritschel W.A. (1989) *Drug Dev. Ind. Pharm.* **15** (6,7): 1073-1103