

Cronofarmacocinética de Ranitidina, Famotidina y Teofilina *

A.M. THIELEMANN, H. CHAVEZ, E. PINILLA, M.N. GAI y A. ARANCIBIA

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

RESUMEN. En la actualidad se sabe que tanto los efectos deseados como los efectos laterales de muchos fármacos dependen de la hora del día o de la estación del año en que son administrados. En este trabajo se estudió la cronofarmacocinética de tres fármacos: ranitidina, famotidina y teofilina. Los antagonistas H₂ presentan cronoterapia, por lo cual se intentó encontrar una relación entre cronoterapia y cronofarmacocinética, pero no se hallaron diferencias entre los parámetros obtenidos luego de las administraciones diurnas y nocturnas. La teofilina es un fármaco con estrecho margen terapéutico y la información que existe en la literatura acerca de su cronofarmacocinética en formas farmacéuticas de liberación sostenida es contradictoria. Para evaluar una tableta de liberación controlada, formulada en nuestra Facultad, decidimos realizar un estudio cronofarmacocinético de teofilina. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los parámetros obtenidos con las administraciones diurnas y nocturnas.

SUMMARY. "Chronopharmacokinetics of Ranitidine, Famotidine and Theophylline". We know at present that not only the wanted but also the side effects of many drugs depend on hour or season of administration. This paper deals with the study of chronopharmacokinetics of 3 drugs: ranitidine, famotidine and theophylline. The H₂ antagonists show chronotherapy, so we tried to find a relationship between chronotherapy and chronopharmacokinetics, but we did not obtain significant differences between diurnal and nocturnal administrations. Theophylline is a drug with a narrow therapeutic range and the information in the literature about chronopharmacokinetics of theophylline in controlled release formulations is contradictory. In order to evaluate a sustained release tablet formulated at our Faculty, it was realized a chronopharmacokinetic study of theophylline. The statistical analysis did not evidence differences between diurnal and nocturnal administrations.

PALABRAS CLAVE: Cronoterapia; Cronofarmacocinética; Ranitidina; Famotidina; Teofilina.

KEY WORDS: Chronotherapy; Chronopharmacokinetics; Ranitidine; Famotidine; Theophylline.

* Trabajo presentado en el Primer Congreso de la Federación Farmacéutica Sudamericana y II Congreso de Ciencias Farmacéuticas del Cono Sur, Montevideo, Uruguay, 4-7 de noviembre de 1993.

INTRODUCCION

Los efectos –terapéuticos y tóxicos– de muchos fármacos pueden depender de la hora del día o del tiempo en que son administrados. Esto ha dado origen a una disciplina denominada cronofarmacología, cuyos estudios se están usando en la actualidad para optimizar ciertos tratamientos con fármacos anticancerígenos y con corticoides, entre otros.

El efecto cronofarmacológico puede deberse a una variación en los parámetros farmacocinéticos, lo que entra en el ámbito de la cronofarmacocinética, o a un cambio en la susceptibilidad del tejido blanco al fármaco, que se denomina cronoestesia.

La cronofarmacocinética se puede definir como una disciplina que estudia los cambios que se producen en los parámetros farmacocinéticos en función del tiempo en que es administrado un determinado fármaco. El período de tiempo que ha sido más estudiado en relación a la variación de los parámetros farmacocinéticos es el ciclo diario, encontrándose diferencias en los valores de concentración máxima (C_{max}), tiempo pico (t_p), clearance renal (Cl_r) o área bajo la curva de concentración plasmática vs. tiempo (ABC) cuando la forma farmacéutica de un determinado fármaco se administra en la mañana o en la noche ¹⁻⁸.

La cronofarmacocinética está relacionada con los ritmos biológicos. Como se sabe, éstos en el organismo humano funcionan en forma cíclica, con ciclos que pueden ser ultradianos, circadianos, circaseptanos, circalunares, circanuales. Éstos son de origen genético y están influenciados por factores tales como el ciclo día-noche, el tipo de trabajo que realiza la persona y en qué horario lo realiza, el horario de sus comidas, etc. Varios de estos ritmos afectan funciones fisiológicas y bioquímicas que a su vez pueden influir sobre los procesos de liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción de fármacos en el organismo ⁹.

En nuestro laboratorio hemos empezado a hacer estudios cronofarmacocinéticos desde hace unos 3 años. Hemos estudiado la cronofarmacocinética de antagonistas H₂, con la idea de determinar si ésta está relacionada con la causa del éxito de la cronoterapia que presentan. También hemos realizado un estudio preliminar sobre la cronofarmacocinética de teofilina administrada en un comprimido de liberación sostenida. Este estudio sobre teofilina lo hicimos debido a que es un fármaco de margen terapéutico estrecho y en la literatura hay información aparentemente contradictoria sobre su cronofarmacocinética ^{10,11}.

MATERIALES Y METODOS

En ambos estudios participaron voluntarios sanos, de sexo masculino, jóvenes ($X = 26$ años), con ritmos semejantes de sueño y vigilia y con el mismo tipo de actividad tanto laboral como deportiva. A los voluntarios se les informó en qué consistía el experimento, cuáles eran los efectos secundarios de los fármacos, se les pidió su consentimiento por escrito y se les realizó exámenes médicos y de laboratorio clínico. Para el estudio de la ranitidina se contó con la participación de 6 voluntarios, 12 para la famotidina y 7 para la teofilina.

El diseño experimental fue cruzado y las administraciones se hicieron en 2 horarios: 8 AM y 8 PM. El período de descanso entre cada administración fue de 2 semanas.

Formas farmacéuticas y dosificación empleadas

Ranitidina: comprimido de 150 mg y solución i.v. conteniendo 50 mg.

Famotidina: comprimido de 40 mg, solución oral conteniendo 40 mg y solución i.v. conteniendo 20 mg.

Teofilina: comprimidos de liberación sostenida de 300 mg y solución i.v. de aminofilina equivalente a 131,46 mg de teofilina.

Los métodos analíticos se realizaron mediante cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa utilizando columnas y precolumnas Lichrospher RP-18¹²⁻¹⁴.

Análisis farmacocinético

Los parámetros farmacocinéticos se determinaron mediante farmacocinética clásica, empleando modelos compartimentales. También se realizó una estimación de TMR, basado en la teoría de los momentos estadísticos.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante análisis de varianza y el test de Wilcoxon.

RESULTADOS

Los perfiles obtenidos al graficar los valores promedio de concentración plasmática *versus* tiempo de los 3 fármacos estudiados indican que se comportan de acuerdo a un modelo bicompartimental.

Resultados cronofarmacocinéticos de antagonistas H2

En la Tabla 1 se pueden apreciar los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración intravenosa de los antagonistas H2. Se observa que la variación interindividual, reflejada por las altas desviaciones estándar, es grande, lo que está de acuerdo con la información que existe en la literatura^{15,16}.

Al realizar el análisis estadístico sobre los parámetros farmacocinéticos obtenidos con ambos horarios de administración no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, observándose además que los parámetros farmacocinéticos son semejantes a los obtenidos por otros autores¹⁷.

En la Tabla 2 se observan los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración oral de ambos antagonistas H2. Se puede apreciar que para la ranitidina, el área bajo la curva de concentración plasmática *versus* tiempo, obtenida luego de la administración diurna fue mayor que la obtenida luego de la administración nocturna, siendo las diferencias estadísticamente significativas.

Los otros parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración oral de ranitidina no mostraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los valores diurnos con los nocturnos. Para la famotidina no se observan diferencias estadísticamente significativas para ningún par de parámetros obtenidos luego de la administración oral.

Parámetros	Ranitidina 50 mg		Famotidina 20 mg	
	día	noche	día	noche
k 10 (hr ⁻¹)	2,76	1,86	1,271	1,225
D.S.	0,96	0,96	0,473	0,293
(hr ⁻¹)	0,426	0,516	0,24	0,27
D.S.	0,084	0,258	0,06	0,05
ABC (ng/mL/hr)	1101	1320,9	732,2	792,7
D.S.	274	460,3	202,8	174,8
Vd (L/Kg)	2,0	1,7	1,43	1,33
D.S.	0,8	1,1	0,43	0,30
Cl _t (mL/min/Kg)	14,5	10,5	5,28	6,03
D.S.	7,5	3,5	0,89	1,42
Cl _r (mL/min/Kg)	9,6	5,4	4,98	4,24
D.S.	5,2	1,3	0,85	0,90
TMR (hr)	2,6	3,45	2,95	2,69
D.S.	0,5	3,56	0,62	0,44

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración intravenosa de ranitidina y famotidina.

Parámetros	Ranitidina 150 mg		Famotidina solución 40 mg		Famotidina comprimido 40 mg	
	día	noche	día	noche	día	noche
ka (hr ⁻¹)	0,42	0,54	0,606	0,519	0,607	0,522
D.S.	0,18	0,18	0,173	0,121	0,153	0,113
C _{máx} (ng/mL)	290,9	177,3	115,4	120,9	117,1	114,8
D.S.	149,2	133,1	30,7	24,5	19,1	18,9
t _p (hr)	2,33	2,25	2,1	2,1	2,5	2,25
D.S.	1,46	0,88	1,21	0,21	0,93	0,78
ABC (ng/mLxhr)	1256,7	926,7	693,7	693,8	680,4	685,4
D.S.	464,4	320,3	238,4	151,3	122,5	127,3
F Xo (%)	42,1	24,5	44,48	49,37	44,52	50,07
D.S.	22,6	9,2	12,79	11,67	9,91	16,09
Cl _r (mL/minxhr)	4,8	6,6	2,84	2,38	2,25	2,38
D.S.	1,0	2,3	0,80	0,55	0,59	0,52
TMR (hr)	5,4	5,3	4,88	4,84	5,13	4,97
D.S.	1,92	3,67	0,95	0,86	0,81	0,68

Tabla 2. Parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración oral de ranitidina y famotidina.

Parámetros	k_{10} (hr ⁻¹)	β (hr ⁻¹)	ABC (ng/mL x hr)	Vd (L / Kg)	Cl_t (L/hr x Kg)	TMR (hr)
Periodo	día noche	día noche	día noche	día noche	día noche	día noche
\bar{X}	0,12 0,11	0,07 0,05	66,96 77,29	0,48 0,51	0,03 0,03	16,45 17,58
D.S.	0,04 0,04	0,03 0,02	27,42 23,04	0,12 0,11	0,01 0,01	7,98 5,47

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración intravenosa de teofilina.

Parámetros	k_a (hr ⁻¹)	C_{max} (ng/mL)	t_p (hr)	ABC (ng/mL x hr)	Cl_t (L/hr x Kg)	Vd_r (L/Kg)	TMR (hr)
Periodo	día noche	día noche	día noche	día noche	día noche	día noche	día noche
\bar{X}	0,20 0,17	4,84 4,1	9,4 11,57	127,60 122,26	0,04 0,04	0,52 0,77	24,40 24,66
D.S.	0,11 0,09	1,60 1,41	1,62 5,88	44,87 43,46	0,01 0,01	0,17 0,24	6,0 6,46

Tabla 4. Parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración oral de teofilina.

Resultados cronofarmacocinéticos de la teofilina

En las Tablas 3 y 4 se pueden apreciar los valores de los parámetros farmacocinéticos obtenidos luego de la administración diurna y nocturna de ambas formas farmacéuticas.

Al realizar el análisis estadístico para detectar diferencias entre los valores de los parámetros obtenidos luego de la administración diurna y los obtenidos luego de la administración nocturna, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

DISCUSION

La determinación de la probable cronofarmacocinética de los antagonistas H₂ famotidina y ranitidina la realizamos con la idea de probar si la exitosa cronoterapia de estos fármacos estaba relacionada con una cronofarmacocinética.

Al no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas, se podría pensar que es poco probable que la cronoterapia esté relacionada con una variación en los parámetros farmacocinéticos y que lo más probable es que sea algún ciclo propio del organismo que hace que éste sea más sensible a la acción de estos fármacos por la noche.

La determinación de la probable cronofarmacocinética de la teofilina la realizamos debido a que éste es un fármaco de margen terapéutico estrecho y en la literatura existe información contradictoria en cuanto a su cronofarmacocinética, lo que podría estar relacionado con el tipo de forma farmacéutica en la cual es administrada. Nos interesaba saber si el comprimido de liberación controlada de teofilina diseñado en nuestro laboratorio se comportaba igual o diferente, dependiendo de la hora de administración.

De acuerdo al análisis estadístico, en este comprimido la teofilina se comportaría de la misma manera en los dos horarios de administración ensayados. Sin embargo, la alta variabilidad interindividual observada haría aconsejable aumentar el número de sujetos con el fin de confirmar las tendencias observadas.

Agradecimientos. En este trabajo, la parte correspondiente a la teofilina se realizó con fondos del proyecto DTI M 3117-9333, de la Universidad de Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Nakano, A. y L. Hollister (1983) *Clin. Pharmacol. Ther.* **33**: 453-9
2. Hrusheky, W.J.M. (1985) *Science* **228**: 73-5
3. Guentert, T.W. (1984) *Clin. Pharmacokinet.* **9**: 203-10
4. Nakano, S., H. Watanake, K. Nagai y N. Ogawa (1984) *Clin. Pharmacol. Ther.* **36**: 271-7
5. Ollagnier, M., H. Decousus, Y. Cherrah, F. Levi, M. Kechkouri, P. Queneau y A. Reinberg (1987) *Clin. Pharmacokinet.* **12**: 367-78

6. Moeller, H. (1985) *Eur. J. Pediatr.* **144**: 370-3
7. Jonkman, J. y W. Van der Boon (1983) *Lancet* **1**: 1278-9
8. St. Pierre, M., M. Spino, A. Isles, A. Tesno y S. Mac Leod (1985) *Clin. Pharmacol. Ther.* **38**: 89-95
9. Thielemann, A.M. (1992) "Cronofarmacocinética y biodisponibilidad" en "Biodisponibilidad de Medicamentos" (A. Arancibia y R. Pezoa, eds.), Editorial Universitaria, Chile, págs. 213-8
10. Barnes, P.Y., L. Neville, A.P. Greening y Y. Trimmers (1982) *The Lancet* **6**: 299-301
11. Truaska, Z. (1989) *Arzneim. Forsch.* **39**: 1149-51
12. Mullersman, G. y H. Derendorf (1986) *J. Chromatog.* **381**: 385-91
13. Gaete, G. (1990) Comunicación personal. Laboratorio Recalcine, Chile
14. Pezoa, R., M.N. Gai, C. Gutiérrez y A. Arancibia (1992) *An. Real Ac. Farm.* **58**: 269-83
15. Miller, R. (1984) *J. Pharm. Sci.* **73**: 1376-9
16. Shim, C. y Y. Hong (1989) *J. Pharm. Sci.* **78**: 990-4
17. Campoli-Richards, D. y S.P. Clisold (1986) *Drugs* **32**: 197-221