

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**  
**FACULTAD DE QUIMICA**



**ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS SOBRE  
LIBERACION SOSTENIDA DE  
AMINOFILINA**

**TRABAJO MONOGRAFICO DE ACTUALIZACION**

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE  
QUIMICO FARMACEUTICO BIOLOGO  
P R E S E N T A :  
SILVIA ORDUÑA AYALA

Ciudad Universitaria, D. F.

1993

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



## **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 está 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.

## INDICE

### INTRODUCCION

### CAPITULO I

#### GENERALIDADES DE LIBERACION SOSTENIDA

#### PAGINA

1.1	Definición de sistemas de liberación sostenida	1
1.2	Representaciones gráficas de diferentes perfiles plasmáticos teóricos	1
1.2.1	Dosificación convencional	2
1.2.2	Dosificación repetida a intervalos regulares	2
1.2.3	Dosificación de un sistema ideal de liberación sostenida	3
1.3	Teoría de liberación sostenida	3
1.4	Parámetros de diseño a considerar en una forma farmacéutica de liberación sostenida	7
1.4.1	Vía de administración	8
1.4.2	Sistemas más comunes	8
1.4.2.1	Sistemas de matriz insoluble	9
1.4.2.2	Sistemas controlados por membrana	9
1.4.2.3	Sistemas de disolución	10
1.4.3	Velocidad de liberación	10
1.4.4	Propiedades de los fármacos	11
1.4.4.1	Propiedades fisicoquímicas	12
1.4.4.1.1	Solubilidad acuosa, pKa, pH y coeficiente de partición	12
1.4.4.1.2	Peso molecular y difusibilidad	13
1.4.4.1.3	Estabilidad de los fármacos	14
1.4.4.2	Propiedades farmacocinéticas	14
1.4.4.2.1	Dosis	14
1.4.4.2.2	Absorción	16
1.4.4.2.3	Distribución	17

1.4.4.2.4	Metabolismo	17
1.4.4.2.5	Eliminación y vida media biológica	17
1.4.4.2.6	Unión a proteínas	18
1.4.4.2.7	Efectos colaterales y consideraciones de inocuidad	19
1.5	Razones por las que un fármaco no sería buen candidato para productos de liberación sostenida	19
1.6	Ventajas y desventajas en los sistemas de liberación sostenida a considerar por el farmacéutico	20
1.7	Formas farmacéuticas de liberación sostenida orales	21
1.7.1	Núcleo de erosión lenta con dosis inicial	21
1.7.2	Tabletas de acción repetida	21
1.7.3	Gránulos en cápsulas	21
1.7.4	Pellets (gránulos) en tabletas	22
1.7.5	Lixiviación	22
1.7.6	Complejación	22
1.7.7	Microencapsulación	23
1.7.8	Resinas de intercambio iónico	23
1.7.9	Núcleo de erosión	23
1.8	Matrices para tabletas	24
1.9	Uso clínico racional de productos de liberación sostenida	25

## CAPITULO II

### PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICOQUÍMICAS DE AMINOFILINA

2.1	Nombre químico	27
2.2	Sinónimos	27
2.3	Nombres comerciales	27
2.4	Descripción	27
2.5	Fórmula	28
2.6	Peso molecular	28
2.7	Pureza	28
2.8	Propiedades fisicoquímicas	28
2.8.1	Solubilidad	28
2.8.2	Punto de fusión	29
2.8.3	Incompatibilidades y compatibilidades	29

2.9	Estabilidad - Degradación	29
2.9.1	Estabilidad en solución	29
2.9.2	Estabilidad en el estado sólido	30
2.10	Métodos de preparación	30
2.11	Métodos de análisis	31
2.11.1	Reacciones de coloración	31
2.11.2	Métodos espectroscópicos	31
2.11.2.1	Ultravioleta (UV)	31
2.11.2.2	Infrarrojo (IR)	32
2.11.3	Métodos cromatográficos	32
2.11.3.1	Cromatografía de gases	32
2.11.3.2	Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)	32

### CAPITULO III

#### ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE AMINOFILINA

3.1	Absorción	34
3.2	Distribución	35
3.3	Metabolismo	35
3.4	Excreción	36
3.5	Usos	36
3.6	Efectos secundarios	37
3.7	Concentración terapéutica y toxicidad	38
3.8	Tratamiento por intoxicación	39
3.9	Dosificación	39
3.10	Formas de dosificación	40

### CAPITULO IV

#### ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS

4.1	Biodisponibilidad y absorción	41
4.2	Parámetros farmacocinéticos	58
4.3	Influencia de la dieta	61
4.4	Influencia de la obesidad en la depuración total del cuerpo ( $Cl_T$ ) de teofilina	62

4.5	Influencia del tabaco en la biodisponibilidad	63
4.6	Concentraciones plasmáticas nocturnas de teofilina	63
4.7	Otros estudios de aminofilina	64

#### **CAPITULO V**

#### **ESTUDIOS DE DISOLUCION Y CORRELACIONES "IN VITRO" - "IN VIVO"**

5.1	Condiciones de prueba de disolución	66
5.2	Efecto del pH sobre la disolución	69
5.3	Correlaciones "in vitro" - "in vivo"	69

#### **CONCLUSIONES**

#### **BIBLIOGRAFIA**

## I N T R O D U C C I O N

En los últimos años se ha puesto especial atención en los productos de liberación sostenida, ya que son capaces de superar a las formas convencionales en la posibilidad por parte de los pacientes de dosis olvidadas, seguridad, comodidad y conveniencia terapéutica.

La aminofilina es un fármaco ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades asmáticas, la cual ofrece ventajas terapéuticas de dosificación oral al ser administrada en este tipo de formulaciones. Es de importancia contar con la tecnología propia en la preparación de formas de liberación sostenida; por tales motivos el objetivo del presente trabajo es proporcionar información básica necesaria para el desarrollo de una formulación de liberación sostenida de tabletas de aminofilina.

En este trabajo se presentan tópicos generales de liberación sostenida como: definición, representaciones gráficas, parámetros farmacocinéticos, teoría de liberación sostenida etc. También se explican las propiedades químicas y fisicoquímicas de aminofilina que deben conocerse para el desarrollo de una formulación y se dan aspectos farmacológicos que posee la aminofilina que son importantes para la elección del fármaco como candidato a producto de liberación sostenida. Se expone así mismo aspectos biofarmacéuticos de aminofilina de estudios realizados. Por último se trata sobre correlaciones "in vitro - in vivo" de aminofilina.

## **I. GENERALIDADES DE LIBERACION SOSTENIDA**

### **1.1 Definición de sistemas de liberación sostenida**

Una forma farmacéutica de liberación o de acción sostenida es aquella que libera inicialmente una cantidad suficiente de principio activo biodisponible para alcanzar la respuesta farmacológica deseada y que permite mantener la actividad durante un periodo de tiempo mayor y en forma más eficiente que las formas farmacéuticas convencionales. Una preparación de liberación sostenida debe ser formulada de tal manera que la velocidad de liberación del fármaco, después de establecer la dosis inicial, sea igual a la velocidad de eliminación (3, 51, 62).

### **1.2 Representaciones gráficas de diferentes perfiles plasmáticos teóricos**

Las curvas representadas en las Figs. 2 y 3 están constituidas teóricamente con valores medios, pueden variar de la misma manera que los obtenidos con las formas convencionales - Fig. 1 - en función de las variaciones individuales de absorción, de biotransformación o de la excreción (3).



### 1.2.1 Dosificación convencional

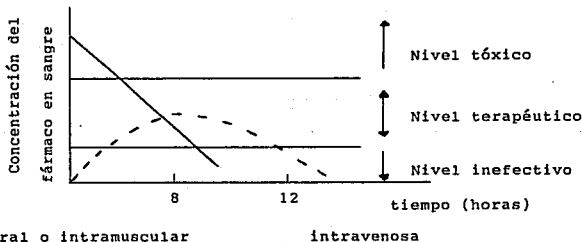


Fig. 1

### 1.2.2 Dosificación repetida a intervalos regulares

El efecto en esta administración está condicionado por la dosis y el intervalo del tiempo entre las dosis. Si es demasiado corto, existe el riesgo de una sobredosificación, si es demasiado largo ocurre lo contrario.

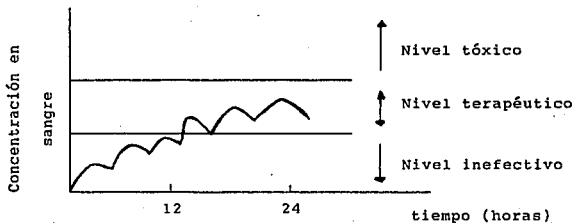


Fig. 2

### 1.2.3 Dosificación de un sistema ideal de liberación sostenida

Idealmente en un sistema de liberación sostenida los niveles plasmáticos permanecen constantes durante un intervalo de tiempo sin presentarse "picos ni valles".

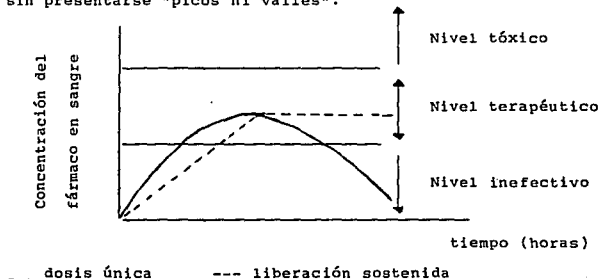


Fig. 3

### 1.3 Teoría de liberación sostenida

Para establecer un procedimiento en el diseño de formas de liberación sostenida es importante examinar las propiedades del fármaco, el perfil de la concentración plasmática en función del tiempo y la dosificación múltiple durante la terapia. El objetivo en la formulación de formas de dosificación de liberación sostenida es proporcionar niveles en sangre adecuados por arriba de 12 horas, después de la administración oral del fármaco. Para diseñar una forma de liberación sostenida el farmacéutico tiene que tomar en cuenta la farmacocinética del fármaco a formular.

Existen varios modelos que pueden ser empleados en la teoría de diseños de formas de dosificación oral de liberación sostenida, el más simple se representa en la Fig. 4. En este modelo tanto la dosis inicial como la sostenida presentan un proceso de absorción para posteriormente llegar a la circulación:

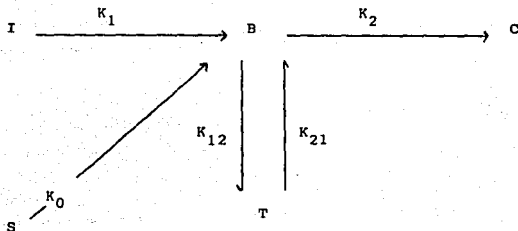


Fig. 4

en el cual: I es dosis inicial; S es dosis de liberación sostenida; B, T y C son sangre, tejidos y eliminación.

La dosis I es rápidamente absorbida seguida de su administración oral con una constante de primer orden,  $K_1$ , siendo esta la constante de absorción. La forma liberada de la dosis S con un proceso de orden cero es igual a  $K_0$ . Por lo tanto la dosis I está diseñada para lograr rápidos niveles terapéuticos plasmáticos y la dosis S está diseñada para mantener esos niveles (62).

La Fig. 5 señala también otro modelo farmacocinético general de una forma farmacéutica de liberación sostenida cuando el fármaco se ajusta a un modelo abierto de dos compartimientos:

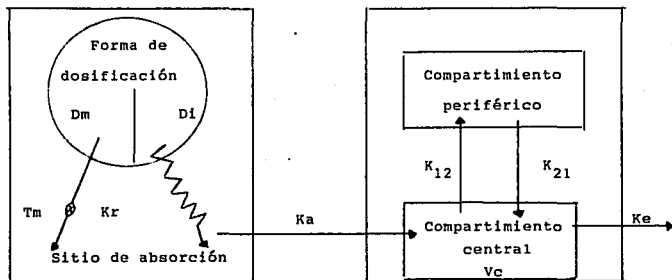


Fig. 5

Esta representación identifica los parámetros específicos que son tomados en cuenta en la optimización de una forma de dosificación de liberación sostenida en el sitio de absorción, donde:  
 $D_m$  = dosis de mantenimiento;  $D_i$  = dosis inicial;  $T_m$  = tiempo donde sucede la liberación de mantenimiento;  $K_r$  = constante de velocidad específica de liberación de la dosis de mantenimiento;  $K_a$  = constante de velocidad de absorción;  $K_{12}$  y  $K_{21}$  = constantes de velocidad de transferencia sangre - tejido;  $V_c$  = volumen del compartimiento central;  $K_e$  = constante de velocidad de eliminación (51, 62).

La Fig. 6 representa la forma del perfil del nivel del fármaco en el cuerpo contra el tiempo que caracteriza una forma ideal de dosificación de liberación sostenida después de la administración de una dosis única:

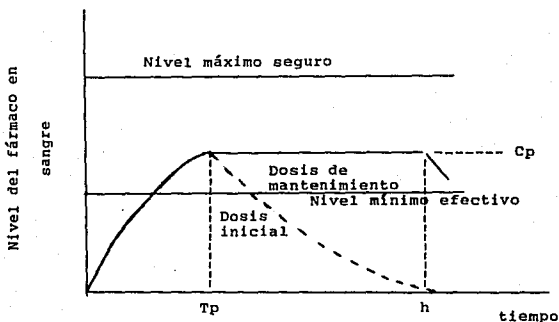


Fig. 6

Donde:  $T_p$  = tiempo máximo (o a la concentración máxima);  
 $h$  = tiempo total después de la administración en que el fármaco fué efectivamente absorbido;  $C_p$  = nivel promedio del fármaco que se mantiene constante por un periodo igual de tiempo ( $h - T_p$ ) horas. Es también el nivel al pico observado en sangre después de la administración de una dosis inicial.

El área bajo la curva (ABC) de la concentración plasmática incluye la dosis inicial y la dosis de mantenimiento. El estado estacionario se alcanza cuando la velocidad de absorción del fármaco es igual a la velocidad de eliminación. Un gran número de reportes de modelos detallados de formas de liberación sostenida incluyen sistemas en que el fármaco liberado es absorbido por procesos de orden cero y de primer orden, con o sin dosis inicial. El modelo representado en la Fig. 6 está basado en ambos procesos- de orden cero y de primer orden- y asume que: a) la disposición del fármaco se describe por un modelo abierto de un compartimiento; - b) la absorción es de primer orden y completa y c) la liberación del fármaco de la forma de dosificación se lleva a cabo a una velocidad constante (51).

#### **1.4 Parámetros de diseño a considerar en una forma farmacéutica de liberación sostenida**

El diseñar productos de liberación sostenida es normalmente una tarea muy difícil ya que está sujeta a diversas variables de considerable importancia como: propiedades fisicoquímicas y farmacocinéticas del fármaco, vía de administración, sistema de administración, enfermedad que se debe tratar, el paciente, duración del tratamiento y limitaciones tecnológicas en la manufactura de la forma final de dosificación. Todas estas propiedades están interrelacionadas entre sí. Para dar una perspectiva más amplia de los re-

querimientos para establecer los lineamientos en el diseño de productos de liberación sostenida es importante establecer los siguientes parámetros: vía de administración, sistemas más comunes, velocidad de liberación y propiedades del fármaco (físicoquímicas y farmacocinéticas) (51, 68).

#### 1.4.1 Vía de administración

Es necesario e importante considerar la vía de administración del fármaco. Por ejemplo por vía oral no se podrá pensar en mantener una concentración por más de 12 horas. Las vías de administración de formas farmacéuticas de liberación sostenida son: oral, parenteral, implantes, dérmica y sistemas de infusión. Para los sistemas de liberación sostenida la vía de administración oral es la más usual y la que ha recibido mayor atención; esto se debe en parte a que hay mayor flexibilidad para diseñar la forma farmacéutica por esta vía que por vía parenteral. Otra de las razones por lo cual la vía oral es más utilizada se debe a la aceptación del paciente, que comparada con las otras vías es mayor y el daño potencial en el sitio de administración es mínimo. Dado que no es objetivo del tema profundizar sobre todas las vías de administración de formas farmacéuticas de liberación sostenida se incluirá la vía oral exclusivamente (68).

#### 1.4.2 Sistemas más comunes

Los sistemas más comunes empleados en formas farmacéuticas de liberación sostenida administrados por vía oral son: sistemas de matriz insoluble, sistemas controlados por membrana y sistemas de disolución.

#### 1.4.2.1 Sistemas de matriz insoluble

Los sistemas de matriz insoluble se basan en la siguiente ecuación:

$$Q = K t_{1/2}$$

Donde: Q = peso en gramos liberado por unidad de área; K = coeficiente de partición del fármaco entre la membrana y el núcleo;  $t_{1/2}$  = tiempo de vida media.

En este sistema se presume que inicialmente el fármaco se disuelve desde la capa superficial del dispositivo y que cuando el fármaco de esta capa se agota, empieza a agotarse la capa siguiente mediante disolución a través de la matriz hacia el exterior. Estos sistemas son fáciles de fabricar, no crean problemas severos si se rompen, pueden formularse para liberar fármacos de alto peso molecular. Tienen la desventaja que la cinética de liberación generalmente no es de orden cero y su tiempo máximo de liberación es de 12 horas (68).

#### 1.4.2.2 Sistemas controlados por membrana

Estos sistemas controlados por membrana se basan en la liberación del fármaco y siguen la ecuación siguiente:

$$\text{Velocidad de liberación} = A D K \Delta C / e$$

Donde: A = área; D = coeficiente de difusión; K = coeficiente de partición del fármaco entre la membrana y el núcleo; e = espesor de la membrana;  $\Delta C$  = diferencia de concentración a lo largo de la membrana.

Tienen la ventaja de presentar cinética de liberación de orden cero y se puede manejar la cinética controlando los parámetros de diseño. Sus desventajas es que no pueden utilizarse en fármacos de



alto peso molecular, son costosos, si se rompen pueden ocasionar problemas y su tiempo máximo de liberación es de 12 horas (68).

#### 1.4.2.3 Sistemas de disolución

Estos sistemas de disolución pueden diseñarse preparando una sal o derivados apropiados o revistiendo el fármaco con un material que se disuelva con lentitud e incorporándolo en una tableta que tenga un vehículo que tarda en disolverse. Lo ideal es que la superficie disponible para la disolución se mantenga constante para obtener una velocidad de liberación invariable, pero esto es muy difícil de lograr en la práctica. Los fármacos que son insolubles o poco solubles, por sí mismos pueden dar lugar a una dosis sostenida. Los fármacos muy solubles tienen que formularse de tal manera que se retarde su disolución principalmente controlando su contacto con el medio de disolución. En este tipo de sistemas una cinética de liberación de orden cero se mantendrá solamente si ocurre la erosión de la superficie y el área no cambie con el tiempo. Son fáciles de fabricar por medios convencionales y además son económicos. En estos sistemas de disolución las cinéticas de liberación son difíciles de controlar y si se rompen pueden ocasionar problemas (68).

#### 1.4.3 Velocidad de liberación

Para fármacos con cinética de primer orden, un sistema de liberación de orden cero será adecuado para mantener la concentración.

El modelo mostrado en la Fig. 7 se utiliza para describir el comportamiento del fármaco en el organismo.

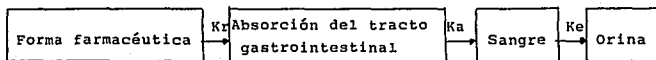


Fig. 7

Donde:  $K_r$  = constante de velocidad de liberación del fármaco de orden cero;  $K_a$  = constante de velocidad de absorción del fármaco;  $K_e$  = constante de velocidad de eliminación del fármaco (51).

Para una forma de dosificación de liberación sostenida en la que  $K_r$  es más pequeña que  $K_a$  se limita la velocidad de absorción - por lo que el modelo oral anterior se reduce al mostrado en la Fig. 8.

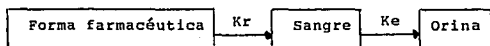


Fig. 8

Por lo que:

$$K_r^0 = \text{Velocidad de entrada} = \text{Velocidad de salida} = K_e C_d V_d$$

Donde:  $K_r^0$  = constante de velocidad de liberación del fármaco de orden cero;  $K_e$  = constante de velocidad de eliminación;  $C_d$  = concentración de fármaco en sangre o tejido a un tiempo  $t$ ;  $V_d$  = volumen aparente de distribución.

Las unidades resultantes de la ecuación anterior son: cantidad por unidad de tiempo (51).

#### 1.4.4 Propiedades de los fármacos

Existen algunas propiedades de algunos fármacos que restringen formularlos en sistemas de liberación sostenida y que influyen en

el sistema de administración y en el organismo, entre las que se encuentran las propiedades fisicoquímicas y las propiedades farmacocinéticas (51, 68).

#### 1.4.4.1 Propiedades fisicoquímicas

##### 1.4.4.1.1 Solubilidad acuosa, pKa, pH y coeficiente de partición

Dos de las propiedades fisicoquímicas más importantes de un fármaco que influyen sobre su absorción son su solubilidad en agua y su pKa. Estas propiedades juegan un papel muy importante en los productos de liberación sostenida. La solubilidad acuosa de un fármaco influye sobre su velocidad de disolución, que a su vez establece su concentración en la solución y, por tanto, la fuerza propulsora para la difusión a través de las membranas. El tiempo de disolución se relaciona con la solubilidad acuosa, como indica la ecuación de Noyes - Whitney:

$$dc / dt = kD A C_s$$

Donde:  $dc/dt$  = velocidad de disolución;  $kD$  = constante de disolución;  $A$  = superficie total de las partículas del fármaco;  $C_s$  = concentración de saturación acuosa del fármaco.

La velocidad de disolución sólo es constante si la superficie  $A$  se mantiene constante, es importante señalar que la velocidad inicial es directamente proporcional a la concentración acuosa  $C_s$ . Por lo tanto la solubilidad acuosa de un fármaco puede usarse como primera aproximación de su velocidad de disolución. La baja solubilidad limita la velocidad de disolución y, por tanto, la absorción.

La solubilidad acuosa de los ácidos y bases débiles se rige por el pKa del compuesto y por el pH del medio. En general son indeseables los extremos en la solubilidad acuosa de un fármaco para for-

mular un producto de liberación sostenida. Un fármaco que posee una baja solubilidad y una baja velocidad de disolución tendrá una absorción limitada por la disolución. Para un fármaco candidato a liberación sostenida el límite de solubilidad deberá ser 0.1 mg/ml.

La solubilidad depende del pH. Particularmente en el rango del pH fisiológico, esto representa un problema, puesto que si varía el pH se altera la liberación a través del tracto gastrointestinal y en consecuencia la velocidad de disolución de los fármacos.

Considerando que el fármaco debe difundir a través de las membranas biológicas que son principalmente barreras de tipo lipídico, un criterio importante en la evaluación de un fármaco es su capacidad para penetrar en estas membranas y está representado por su coeficiente aparente de partición (K) lípido/agua, que se define como:

$$K = C_o / C_w$$

Donde:  $C_o$  = concentración de la fase oleosa;  $C_w$  = concentración de la fase acuosa.

El valor K en el cual se observa la actividad máxima es más o menos 1000/1 en 1-octanol/agua (51, 68).

#### 1.4.4.1.2 Peso molecular y difusibilidad

Además de difundir a través de las membranas biológicas, los fármacos en formulaciones de liberación sostenida deberán pasar a través de una membrana o matriz polimérica utilizada para controlar su cinética de liberación. La capacidad de un fármaco para difundir a través de las membranas poliméricas está en función de su difusibilidad (coeficiente de difusión). Una influencia importante sobre el valor de difusibilidad, D, en los polímeros es el peso molecular de la especie difusora.

Este valor se relaciona con el tamaño y forma de los espacios preexistentes en el polímero, así como el tamaño y forma de los fármacos. Cabe anticipar que los fármacos de alto peso molecular y/o fármacos poliméricos presentan una cinética de liberación muy lenta en los preparados de liberación sostenida que utilizan como mecanismo liberador la difusión a través de matrices poliméricas. Fármacos de peso molecular de 500 a 700 g/mol no presentan dificultad de llegar a los sitios apropiados de liberación (51,68).

#### 1.4.4.1.3 Estabilidad de los fármacos

Casi todos los sistemas de liberación sostenida oral están diseñados para liberar su contenido en el tracto gastrointestinal por lo que si el fármaco es inestable en el intestino es difícil utilizar este tipo de formulaciones. Los sistemas de administración que se localizan en un área determinada del tracto gastrointestinal y actúan como reservorios para la liberación del fármaco son mucho más ventajosos para aquellos fármacos que sufren problemas de estabilidad o bien problemas de biodisponibilidad (51,68).

#### 1.4.4.2 Propiedades farmacocinéticas

##### 1.4.4.2.1 Dosis

La finalidad de un sistema de liberación sostenida es de aumentar el intervalo de dosificación y generalmente contiene una mayor cantidad de fármaco que la forma farmacéutica convencional.

Para los fármacos que requieren grandes dosis convencionales no resultaría práctico una forma de dosificación sostenida. Lo mismo sucede con los que requieren una gran velocidad de liberación a partir del sistema de liberación sostenida, como los de vida media corta. Para los fármacos con bajo IT ( índice terapéutico ) la in-

corporación de cantidades mayores de la  $DT_{50}$  puede ser de peligro en caso que el sistema falle. Productos orales que contienen dosis mayores a 1 g son candidatos inadecuados para elaborarse en un sistema de liberación sostenida. La cantidad de fármaco total requerida en un sistema de liberación sostenida está dada por:

$$Dt = Di + Dm$$

Donde: Dt = dosis total; Di = dosis inicial; Dm = dosis de mantenimiento.

Para fármacos que muestran un modelo más complejo que un simple modelo de un compartimento se genera matemáticamente la constante de velocidad apropiada para liberar al fármaco desde una unidad de liberación sostenida. La porción a sostener ( $Dm$ ) es determinada por la multiplicación de la constante de velocidad de orden cero del fármaco de liberación sostenida,  $Kr^0$ , por el tiempo de sostén:

$$Dt = Di + Kr^0 Td$$

Donde: Dt = dosis total;  $Kr^0$  = constante de liberación de orden cero; Di = dosis inicial; Td = tiempo de liberación deseado.

Cuando la dosis de mantenimiento ( $Dm$ ) libera con cinética de primer orden entonces:

$$Dt = Di + \frac{Ke Cd Vd}{Kr^1}$$

El último término de la ecuación resultaría de la aproximación de la  $Dm \approx Ke Cd / Kr^1$ . Donde: Dt = dosis total; Di = dosis inicial; Ke = constante de eliminación; Cd = concentración en sangre deseada;  $Kr^1$  = constante de liberación de primer orden; Vd = volumen aparente de distribución (51, 68).

#### 1.4.4.2.2 Absorción

Como el paso limitante en la entrega de un fármaco a partir de un sistema de liberación sostenida es la liberación de la forma farmacéutica y no la absorción, para que el sistema pueda ser eficaz, es fundamental que el fármaco se absorba rápidamente en relación a su liberación, es decir,  $K_r \lll K_a$  (la constante de velocidad de liberación debe ser menor a la constante de velocidad de absorción del fármaco). Esto es importante en la administración oral. Sabiendo que el tránsito de un fármaco en el área absorbente del tracto gastrointestinal es de 9 a 12 horas, la vida media de absorción máxima debería ser de 3 a 4 horas. Esto corresponde a una constante de absorción ( $K_a$ ) mínima de  $0.17 \text{ hr}^{-1}$  a  $0.23 \text{ hr}^{-1}$ , necesaria para que se absorba del 80 al 95 % en un tiempo de tránsito de 9 a 12 horas. Para un fármaco que se absorba con mucha rapidez ( $K_a \gg 0.23 \text{ hr}^{-1}$ ) una constante de liberación  $K_r$  menor a  $0.17 \text{ hr}^{-1}$  tenderá a producir una biodisponibilidad inaceptablemente baja en muchos pacientes. Los fármacos que se absorben con lentitud son difíciles de formular en sistemas de liberación sostenida cuando se tiene que satisfacer el criterio  $K_r \lll K_a$ .

La absorción de un fármaco reflejada por su biodisponibilidad y por la fracción de la dosis absorbida puede ser baja por diferentes razones. Algunas de las causas posibles de una baja absorción son la mala o baja solubilidad en agua, un coeficiente de partición pequeño, hidrólisis ácida y metabolismo o absorción específica en un determinado sitio. Esto último puede ser un factor de la falta de uniformidad de absorción (51, 68).

#### 1.4.4.2.3 Distribución

Para sistemas de liberación sostenida es conveniente contar con toda la información posible sobre el destino del fármaco, pero en la práctica real las decisiones se suelen basar sólo en algunos parámetros farmacocinéticos, uno de ellos es el volumen de distribución que se indica en la ecuación:

$$\text{velocidad de eliminación} = \text{velocidad de entrada} = Kr^0 = Ke \cdot Cd \cdot Vd$$

La distribución de un fármaco en los espacios vasculares y extravasculares del cuerpo es un factor importante en la velocidad de eliminación que a su vez influye sobre la formulación de ese fármaco en un sistema de liberación sostenida, particularmente porque restringe la magnitud de la liberación y la dosis que se pueda emplear (51, 68).

#### 1.4.4.2.4 Metabolismo

Mientras se conozca la localización, magnitud y extensión del metabolismo y si las constantes de velocidad para el o los procesos no son demasiado grandes, se pueden desarrollar productos de liberación sostenida. Sin embargo, en el metabolismo de algunos fármacos se asocian dos factores que son problema para sistemas de liberación sostenida. Uno es la capacidad del fármaco para inducir o inhibir la síntesis enzimática, lo cual puede producir niveles sanguíneos de fármaco fluctuantes durante la administración crónica. El otro es un nivel sanguíneo fluctuante del fármaco por metabolismo intestinal o por efecto del primer paso por el hígado (51, 68).

#### 1.4.4.2.5 Eliminación y vida media biológica

La velocidad de eliminación de un fármaco se describe cuantitativamente por su vida media ( $t_{1/2}$ ). La vida media de un fármaco



se relaciona con su volumen aparente de distribución (Vd) y su depuración sistémica:

$$t_{1/2} = 0.693 \text{ Vd} / \text{Cl}_s = 0.693 \text{ Vd ABC} / \text{Dosis}$$

Donde: Vd = volumen aparente de distribución; Cl<sub>s</sub> = depuración sistémica; ABC = área bajo la curva.

La depuración sistémica es igual a la relación entre una dosis administrada por vía intravenosa y el área total bajo la curva (ABC).

Un fármaco de vida media corta requiere de dosis frecuentes y es un buen candidato para una formulación de liberación sostenida.

En cambio para un fármaco con vida media larga que se administra a intervalos prolongados, el sistema de liberación sostenida es innecesario. Es difícil definir límites exactos para el valor de vida media de un fármaco para formulaciones de liberación sostenida, pero en general cuando la vida media es menor de 2 horas se recomendaría una administración por infusión. Un fármaco con vida media mayor de 8 horas quizá tampoco lo requiera. Un buen candidato sería aquel cuya vida media oscile entre 2 y 8 horas (51, 68).

#### 1.4.4.2.6 Unión a proteínas

La distribución del fármaco en el espacio extravascular se rige por el proceso de equilibrio de la disociación del fármaco a partir de la proteína. El complejo fármaco - proteína puede servir de reservorio en el espacio vascular para obtener la liberación sostenida del fármaco hacia los tejidos extravasculares, pero esto es importante únicamente para los fármacos que exhiben un alto grado de unión. La característica de unión a proteínas de un fármaco se evidencia por una larga vida media de eliminación por lo que estos fár-

macos no requieren una forma farmacéutica de liberación sostenida.

Por otro lado los fármacos que exhiben un alto grado de unión a proteínas plasmáticas también podrían unirse a biopolímeros en el tracto gastrointestinal, lo cual podría influir sobre la liberación sostenida del fármaco (51, 68).

#### 1.4.4.2.7 Efectos colaterales y consideraciones de inocuidad

La incidencia de efectos colaterales, además de la toxicidad en la mayoría de los casos se relaciona con la concentración plasmática. En algunos casos un sistema de liberación sostenida puede reducir al mínimo los efectos colaterales de un determinado fármaco controlando su concentración plasmática y utilizando una dosis menor de fármaco durante el tratamiento. La medida más usual para el margen de seguridad de un fármaco es su índice terapéutico, IT, que se define como:

$$IT = DT_{50} / DE_{50}$$

Donde:  $DT_{50}$  = dosis tóxica media;  $DE_{50}$  = dosis efectiva media.

En general cuanto más amplio sea IT más inocuo es el fármaco. Los fármacos con IT estrecho son malos candidatos para formular en productos de liberación sostenida, en particular por limitaciones tecnológicas para el control de las velocidades de liberación (51, 68).

#### 1.5 Razones por las que un fármaco no sería buen candidato para productos de liberación sostenida

Las razones del porque un fármaco no sería buen candidato para formulaciones de liberación sostenida son principalmente: vida me-

dia muy corta, vida media larga, dosis grande, fármaco muy potente, fármaco pobremente absorbido, fármaco con baja solubilidad, extenso efecto del primer paso, fármacos que se absorben mediante un proceso de transporte activo (62).

#### **1.6 Ventajas y desventajas en los sistemas de liberación sostenida a considerar por el farmacéutico**

Algunas ventajas de estas formas farmacéuticas de liberación sostenida son: mayor aceptación por el paciente, uso de una menor dosis total, disminución de efectos locales y efectos sistémicos, evita acumulación del fármaco en terapia de uso crónico, mayor eficiencia del tratamiento, menor fluctuación en los niveles del fármaco y económica (el costo medio del tratamiento prolongado puede ser menor).

Las desventajas de estos sistemas serían: pérdida de flexibilidad en la dosificación, ya que una dosis está diseñada para durar de 8 a 12 horas y el patrón de liberación no puede ser alterado para acomodarse a las necesidades individuales de cada paciente, si el paciente experimenta algunos efectos indeseables no puede ajustar su régimen fácilmente, como un régimen de dosificación de cada 3 o 4 horas donde puede saltarse una dosis intencionalmente; otra desventaja es que existen productos donde es más cara la tecnología que se involucra en la producción de la formulación y sólo se elegirán aquellos candidatos apropiados para formas de dosificación de liberación sostenida (51, 62, 68).

## 1.7 Formas farmacéuticas de liberación sostenida orales

A continuación se presenta la clasificación convencional de las formas farmacéuticas de liberación sostenida (3, 62).

### 1.7.1 Núcleo de erosión lenta con dosis inicial

El fármaco es incorporado en una tableta con materiales insolubles generalmente de alto peso molecular, como grasas y ceras. Estas tabletas no se desintegran, pero sin embargo mantienen su forma geométrica a través del tracto gastrointestinal. La liberación del fármaco se debe a la erosión de la superficie de la tableta intacta y los sistemas empleados son: los sistemas de matriz insoluble y los sistemas controlados por membrana (62, 68).

### 1.7.2 Tabletetas de acción repetida

También se les conoce como repetabs, con un núcleo que contiene la dosis de mantenimiento,  $D_m$ , recubierta con una capa que contiene la dosis inicial,  $D_i$ . Están diseñadas para que inmediatamente después de liberar la  $D_i$  se libere una segunda dosis pasando un determinado periodo de tiempo. Estos productos ahorran al paciente de una a dos administraciones (62, 68).

### 1.7.3 Gránulos en cápsulas

El producto de liberación sostenida original fué introducido en el mercado en Octubre de 1952 por los laboratorios Smith, Kline & French. El spansule (SK y F) consiste de gránulos en una cápsula de gelatina dura. Un spansule común contiene de dos a cuatro veces la dosis sencilla normal. El fármaco está contenido dentro de los pequeños gránulos, existiendo de tres a cuatro diferentes grupos,

cada uno conteniendo aproximadamente 100 gránulos por grupo. El patrón de liberación del fármaco se aproxima a un tipo de distribución normal dentro de cada grupo. La suma total de los patrones de liberación se aproximan a una constante, así la liberación del fármaco es casi continua y depende sólo de la proporción de permeabilidad de los gránulos por la humedad de los fluidos gastrointestinales (62, 68).

#### 1.7.4 Pellets (gránulos) en tabletas

El mismo principio usado en los spansules puede ser empleado en las tabletas, los pellets son preparados de la manera descrita anteriormente, mezclados con agentes apropiados y comprimidos en forma de tableta (62, 68).

#### 1.7.5 Lixiviación

La lixiviación consiste en que la capa de la tableta es en realidad una matriz plástica que pasa a través del cuerpo entérico intacta. Se puede pensar como una esponja plástica la cual contiene el fármaco dentro de los poros, mientras la tableta pasa a través del tracto gastrointestinal el fármaco es lixiviado fuera por los fluidos gastrointestinales a una proporción que es relativamente independiente del pH, de la motilidad gastrointestinal y de las enzimas (62, 68).

#### 1.7.6 Complejación

La complejación la podemos ilustrar con los jarabes que tienen un alto contenido de taninos que resultan de una precipitación del complejo fármaco - tanino, en caso de fármacos que contienen aminos.

Este principio es empleado para formas orales de acción sostenida y las tabletas que se formulan con este principio contienen un

complejo de la amina con ácido tánico (62, 68).

#### 1.7.7 Microencapsulación

El fármaco (polvo o partículas) se cubre con un revestimiento delgado que se comporta como una membrana de diálisis. El fármaco microencapsulado es incorporado a la tableta y se libera por difusión pasiva a través de la membrana en lugar de desintegrarse y disolverse. El grado de liberación está por lo tanto gobernado por las propiedades de difusión del fármaco con respecto a la membrana (62, 68).

#### 1.7.8 Resinas de intercambio iónico

Consisten de polímeros con enlaces cruzados, insolubles en agua, que contienen grupos formadores de sales en posiciones repetidas de la cadena del polímero. El fármaco se fija en la resina y la liberación a partir del complejo fármaco - resina depende del pH y de la concentración electrolítica en el tracto gastrointestinal así como de las propiedades de la resina (62, 68).

#### 1.7.9 Núcleo de erosión

Generalmente contiene el equivalente de tres dosis normales de fármaco dentro de un núcleo de erosión de liberación uniforme. Aquellos fármacos que no requieren de una dosis inicial sino únicamente mantener niveles en sangre durante un periodo de tiempo, este tipo de formulaciones puede ser la más apropiada; en ellas el fármaco se entrega inicialmente en una concentración suficiente para su acción dentro del organismo y posteriormente se libera en forma lenta a una velocidad no siempre igual a la de eliminación (62, 68).

### 1.8 Matrices para tabletas

Una de las vías menos complicadas de manufactura de formas farmacéuticas de dosificación involucra la compresión de fármacos con un agente retardante y aditivos, en donde el fármaco se deposita en el centro de una matriz. Existen tres clases de materiales utilizados para formular la matriz de tabletas.

La primera clase es la de matrices insolubles inertes: esta clase consiste de materiales que forman matrices insolubles o "skeleton"; entre este grupo se tiene el polietileno, cloruro polivinilo, metil acrilato-copolímero de metacrilato y etilcelulosa. Las tabletas preparadas con estos materiales están diseñadas para no romperse en el tracto gastrointestinal. El factor que controla la liberación de estas formulaciones es la penetración de líquido en la matriz. La liberación de fármacos solubles en agua no se afecta por la cantidad de líquido, pH, contenido enzimático y otras propiedades físicas de los fluidos digestivos.

La segunda clase es la de matrices insolubles desgastables: esta clase representa materiales insolubles en agua que son potencialmente desgastables, como la cera de carnauba, alcohol estearílico, ácido esteárico, polietilenglicol, cera de castor, monostearato de polietilenglicol y triglicéridos. Las ceras, lípidos y materiales relacionados forman matrices que controlan la liberación a través del poro de difusión. Las características de liberación son más sensibles a la composición de los fluidos digestivos. La liberación total de fármaco de matrices cera-lípidos no es posible; la liberación se controla más eficazmente por la adición de polímeros hidrofíli-

cos que promueven la penetración de agua y el subsecuente desgaste de la matriz.

La tercera y última clase es la de matrices hidrofílicas: estas consisten de polímeros que forman matrices insolubles, en las que se encuentran la metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, galactomanosa y alginato de sodio. Los materiales para formar esta matriz son no digeribles y forman geles in situ; la liberación del fármaco es controlada por la penetración total de agua produciendo películas de gel por hidratación del polímero y aumentando la difusión del fármaco. Los controles de liberación o desgaste dependen del polímero seleccionado para la formulación y de la relación fármaco-polímero. La mejor matriz formada en esta clase es la hidroximetilcelulosa, un polímero inerte que no interactúa con fármacos ácidos o básicos y que al contacto con el agua forman lentamente un gel que es más resistente al desgaste (45).

### **1.9 Uso clínico racional de productos de liberación sostenida**

El uso clínico racional de los productos de liberación sostenida está basado en un entendimiento del principio por el cual deben funcionar. Por ejemplo, todos aquellos productos que emplean el principio de núcleo de erosión, contienen varias dosis y dependen de la geometría del núcleo intacto para su continuo patrón de liberación, cualquier causa que pueda destruir esta estructura puede provocar una sobredosis, y esto, aunque parezca obvio no es del conocimiento común. Al utilizar formas farmacéuticas de liberación



sostenida es recomendable y práctico evitar la introducción de nuevas variables que no estuvieron presentes en los estudios de su evaluación final. El paciente puede masticar la tableta antes de deglutirla y en estos casos es importante enterarlo, así como de recomendarle de no ingerir alimentos que afecten la integridad de la forma de dosificación y consecuentemente su liberación. Es necesario en el caso de formas farmacéuticas orales no ingerir bebidas alcohólicas, bebidas calientes que en un momento ablandarían la matriz (ceras o grasas) o disolverían el recubrimiento. En el caso de que el paciente sea un niño es necesario tomar en cuenta diferentes factores para la administración de productos de liberación sostenida, es decir, desarrollar una dosificación independiente al calculado en un adulto. Tomar en cuenta diferencias biológicas, vidas medias, volumen aparente de distribución, absorción, peso del niño, etc., es de gran importancia ya que no es racional administrar fracciones de una dosificación entera, especialmente si esta forma contiene varias dosis (62).

## II. PROPIEDADES QUÍMICAS Y FÍSICOQUÍMICAS DE AMINOFILINA

### 2.1 Nombre químico

3,7-dihidro-1,3-dimetil-1H-purin-2,6-diona, 1,2 etanodiamina (2:1) (69, 85, 91).

### 2.2 Sinónimos

Teofilina etilendiamina, teofilamina y eufilina (85).

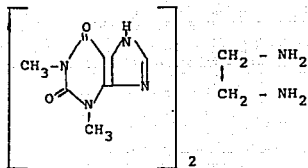
### 2.3 Nombres comerciales

Carena, inofilina, metafilina, teofildina, aminocardol, amofilina, cardiociclina, filcardín, cardiomina, grifomín, minafil, peterfilina, estenovasan, teodrox, diofilina, genofilina, teolamina, astcontín. En México se conoce como aminofilin cor, ambofilin, paliatil (en asociación con otros compuestos) (30, 85, 86).

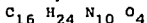
### 2.4 Descripción

Polvo o gránulos blancos o levemente amarillentos con olor leve a amoníaco y sabor amargo. Por exposición al aire pierde gradualmente etilendiamina y absorbe  $\text{CO}_2$  con liberación de teofilina, su solución es alcalina al tornasol (30, 68, 69, 86).

## 2.5 Fórmula



## 2.6 Peso molecular



420.44 g

## 2.7 Pureza

La aminofilina contiene no más de dos moléculas de agua de hidratación. Contiene no menos del 98% y no más del 100.3% de C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>N<sub>10</sub>O<sub>4</sub> calculada en la base anhidra (78,91).

Teofilina 85-87 %

Etilendiamina 12-15 %

## 2.8 Propiedades fisicoquímicas

### 2.8.1 Solubilidad

La aminofilina es soluble en agua (1 g/5 ml) pero debido a la hidrólisis en pocos minutos comienzan a separarse cristales de teofilina menos aminada, de manera que para la completa disolución de

estos cristales, es necesaria la adición de etilendiamina o una solución de amoníaco. Cuando se disuelve 1 g en 25 ml de agua la solución permanece transparente. La aminofilina es insoluble en alcohol y en éter (30,68,69,84,85,86).

#### 2.8.2 Punto de fusión

Al llevar a cabo el análisis térmico se observa que la aminofilina muestra dos transiciones endotérmicas, una a 120°C y la otra a 272°C. La primera transición refleja el punto de fusión de aminofilina y la segunda refleja el punto de fusión de teofilina. La teofilina se sublima al fundirse (30,83).

#### 2.8.3 Incompatibilidades y compatibilidades

La aminofilina es incompatible con ácidos, con lactosa y otros azúcares (por ejemplo fructosa); si se deja en reposo se desarrolla un color amarillo o café; en presencia de cobre las soluciones desarrollan un color azul. Es incompatible con complejo de vitamina B con ácido ascórbico, fenobarbital sódico, clorhidrato de procaína, fosfato de codeína, clorhidrato de metadona y clorhidrato de oxitetraciclina. La aminofilina es compatible con fluidos de dextrosa, en soluciones salinas o en agua; en lactato de sodio y cloruro de sodio (55,56,69,86).

### 2.9 Estabilidad - Degradación

#### 2.9.1 Estabilidad en solución

Las soluciones de aminofilina se vuelven turbias al estar en reposo debido a la absorción del dióxido de carbono, con precipitación subsecuente de teofilina. Durante la preparación de una solución inyectable se requiere un exceso de etilendiamina para con-

servar y evitar su descomposición (30,84,85,86).

#### 2.9.2 Estabilidad en el estado sólido

Los cristales de aminofilina en presencia de humedad pueden absorber  $\text{CO}_2$  del aire y descomponerse en teofilina y etilendiamina. Esto le confiere su olor característico. Las mezclas que contienen aminofilina y clorhidrato de efedrina se colorean debido a una reacción de intercambio entre ambos fármacos. El cambio de coloración se acelera por la temperatura y la humedad. En la literatura se encuentran numerosos reportes sobre la estabilidad de aminofilina en bases de supositorios, especialmente aquellos que contienen ácidos grasos. Se supone que la descomposición de aminofilina en supositorios se debe a la formación de amidas insolubles entre la etilendiamina y ácidos grasos de la base de los supositorios. Para evitar esta descomposición se utilizan estabilizadores como clorhidrato de hidroxilamina (30,84,86).

#### 2.10 Métodos de preparación

La aminofilina fué preparada por Gruter, disolviendo teofilina en soluciones acuosas de etilendiamina en proporciones estequiométricas y evaporando al vacío sobre hidróxido de sodio. Métodos alternos incluyen tratar cristales anhidros o hidratados de teofilina con vapor de etilendiamina o bien tratando una solución de teofilina 3M en una base orgánica débil (piridina, quinolina o alfa picolina) con una solución 2M de etilendiamina (30).

## 2.11 Métodos de análisis

### 2.11.1 Reacciones de coloración

Las siguientes reacciones de coloración además de ser útiles como prueba de análisis también son usadas como pruebas de identificación:

La etilendiamina presente en la aminofilina forma un precipitado amarillo con 2,4-dinitroclorobenceno. Las aminas aromáticas y alifáticas interfieren en la prueba.

La aminofilina con cloruro férrico da un color naranja y con reactivo de Ehrlich da un color amarillo.

El polvo de aminofilina mezclado y calentado con polvo de sulfato de cobre producen un color violeta (16,17,30,86,91).

### 2.11.2 Métodos espectroscópicos

Diversos métodos espectroscópicos son utilizados para el análisis de aminofilina desde hace tiempo, Schack y Waxler (73), desarrollaron un ensayo potenciométrico para aminofilina en fluidos biológicos usando una extracción del fármaco con cloroformo/2-propanol y seguida de mediciones UV a 275 nm. La aminofilina en solución obedece la ley de Lambert-Beer a concentraciones entre 0.5 y 1.2 mg % (16,30).

#### 2.11.2.1 Ultravioleta (UV)

La absorción máxima se presenta a 243 - 245 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 170$ ) y a 273 - 275 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 500$ ) en solución amortiguadora de boratos a pH 9.5. En solución 0.1N de HCl, su máximo se presenta a 272 nm ( $E_{1\text{cm}}^{1\%} = 454$ ). Los máximos varían dependiendo de la solución amortiguadora utilizada (5,16,30,86).

### 2.11.2.2 Infrarrojo (IR)

Los principales picos se presentan a 741, 1525, 1566, 1625, 1640 y 1667  $\text{cm}^{-1}$ . Otros reportes de IR de teofilina en aceite mineral en la región de 3.0 a 4.0  $\mu\text{M}$  muestran los picos para  $-\text{NH}_2$  en etilendiamina y  $-\text{NH}$  en teofilina (16,30,86).

Existen otros métodos espectroscópicos reportados utilizados en el análisis de aminofilina como son: resonancia magnética nuclear (RMN), ya sea protónica o de  $\text{C}^{13}$  (30).

### 2.11.3 Métodos cromatográficos

Existen muchos métodos cromatográficos que se utilizan en el análisis de aminofilina como son: cromatografía de capa fina, electroforésis de papel, cromatografía líquida de alta resolución (CLAR) y cromatografía de gases (16,30,85).

#### 2.11.3.1 Cromatografía de gases

Se han desarrollado varios métodos de cromatografía de gases para analizar los niveles sanguíneos de aminofilina, la mayoría de estos métodos requieren de extracción y derivatización antes de la cromatografía. Algunos de estos métodos utilizan detectores como nitrógeno-fósforo, ionización de flama etc., y las condiciones varían dependiendo de cada autor (16,30,85).

#### 2.11.3.2 Cromatografía líquida de alta resolución (CLAR)

Numerosos métodos de CLAR para la determinación de teofilina en fluidos biológicos están reportados en la literatura. La mayoría de los métodos utilizan cromatografía de fase inversa, pocos son los que usan fase normal o de intercambio iónico. En muchos casos las condiciones cromatográficas han sido desarrolladas para una apli-

cación específica (16,30,85,91).

Se cuenta con otros métodos de análisis como son: inmunoensayos (EMIT, RIA), métodos gravimétricos, métodos de titulometría como alcalimétricos, acidimétricos, argentométricos, complejometría y titulaciones no acuosas (16,30).



### III. ASPECTOS FARMACOLOGICOS DE AMINOFILINA

#### 3.1 Absorción

En general las xantinas se absorben por vía rectal, oral o parenteral; la rapidez de absorción depende del tipo de xantina que se emplee y de la vía de administración. La oral es la más cómoda pero muchas veces su absorción puede ser errática en el tracto gastrointestinal probablemente debido a su baja solubilidad en agua. La administración oral puede originar irritación gástrica, náuseas y vómito. Estas consideraciones han hecho que las xantinas, principalmente la teofilina, se administren en supositorios y enemas; la absorción sin embargo aún en estas vías puede ser lenta e irregular, por lo que se han sintetizado compuestos más solubles y menos irritantes, un ejemplo de ellos es la aminofilina. Esta amina aumenta en 20 veces la cantidad de teofilina en solución. La aminofilina es más rápidamente absorbida que la teofilina pero su absorción puede ser retrasada por los alimentos después de su ingestión oral; la aminofilina es convertida por el jugo gastrointestinal a teofilina y etilendiamina. Ya convertida en teofilina se metaboliza por desmetilación y oxidación. Después de una dosis oral de 300 mg cada 6 horas se obtienen concentraciones máximas de teofilina en suero de 6 a 23 mcg/ml después de 1.5 a 2 días. Después de una dosis oral única de 450 mg se obtienen concentraciones máximas en plasma de aproximadamente 7 mcg/ml en un tiempo entre 1 a 2 horas. Después de una sola dosis rectal de 300 mg de aminofilina las concentraciones máximas en plasma son de aproximadamente 5 mcg/ml obtenidas entre las 1 a 4 horas después de su administración (32,55,86).

### 3.2 Distribución

El proceso de distribución suele ser muy rápido - con frecuencia demora sólo unos minutos - y se caracteriza por ser reversible.

Por lo tanto, luego de transcurrido un cierto tiempo después de la administración del fármaco, se establece un equilibrio entre la concentración del fármaco en la sangre o plasma y la existente en los demás tejidos, líquidos y órganos. De esta manera, los cambios de concentración del fármaco en la sangre reflejan los cambios de la concentración en otros tejidos. La aminofilina atraviesa placenta. Una vez absorbida llega a la circulación donde se une en un 60 % a las proteínas plasmáticas. El volumen de distribución de teofilina es de 0.45 l/kg lo que corresponde aproximadamente al volumen de los líquidos extracelular e intracelular. Llega al líquido cefalorraquídeo y a la saliva en concentraciones menores que en el plasma (32,78,86).

### 3.3 Metabolismo

Al administrar una inyección de aminofilina marcada con carbono 14, Caldwell, Monks y Smith (13) determinaron que los metabolitos de aminofilina son los mismos que los de la teofilina siendo: 3-metilxantina, ácido 1,3-dimetilúrico y ácido 1-metilúrico. Sin embargo la proporción y cantidad del ácido 1,3-dimetilúrico o de la 3-metilxantina fueron más altos para aminofilina que para teofilina.

La recuperación de carbono 14 en orina (0-24 horas) fué más al-

to para aminofilina (87%) que para teofilina (76%). La formación de 3-metilxantina siguió una cinética de saturación, la presencia de metilxantinas circulantes provenientes de los alimentos afectan la eliminación de aminofilina. Los otros dos metabolitos siguen una cinética de primer orden. Jenne y col (39) determinaron que la 1-desmetilación de teofilina a 3-metilxantina es la principal reacción que determina la concentración de teofilina en suero. La presencia de etilendiamina puede afectar esta conversión, pero su mecanismo aún no se conoce (30,61).

#### 3.4 Excreción

La eliminación de aminofilina es rápida, con una vida media de aproximadamente 6 horas en un adulto sano, normal y no fumador (30).

En una administración intravenosa de aminofilina la vida media de teofilina en suero es de 3 a 9 horas (86). Se desmetila y oxida parcialmente en el organismo y se excreta en gran parte como ácido metilúrico o como metilxantina.

#### 3.5 Usos

La base libre de teofilina y una variedad de sales de ésta son usadas solas o en combinación con otros fármacos en diferentes formas de dosificación disponibles para uso clínico (35,70). La literatura farmacológica en general no hace una distinción entre teofilina y aminofilina y se supone que son equivalentes; esta suposición no está enteramente justificada. La teofilina (1,3-dimetilxan-

tina) es un fármaco ampliamente utilizado en desórdenes respiratorios, es poco soluble en agua por lo cual no se administra intravenosamente. Forma un derivado soluble con la etilendiamina dando como resultado aminofilina, la cual ha sido usada en la terapia desde 1908 (Dessauer 1908). La aminofilina puede administrarse por vía oral durante periodos prolongados para disminuir la proporción y la intensidad de los ataques asmáticos. El medicamento puede combinarse con la efedrina cuyo efecto es aditivo; la adición de un barbitúrico contrarresta las acciones estimulantes sobre el sistema nervioso central producidas por la xantina y el simpaticomimético. Las acciones broncodilatadora, estimulante respiratorio y hemodinámica de la aminofilina o teofilina se utilizan para tratar otros trastornos respiratorios de la índole de Cheyene-Stokes, bronquitis, enfermedades pulmonares y enfisema. Su acción terapéutica está relacionada con la relajación del músculo liso bronquial, pero también se ha demostrado que inhibe la liberación de histamina de células. Tiene efectos diuréticos y dilata la circulación venosa (8,14,15,18,19, 20,21,32,38,55,61,68,69,85,86,96).

### 3.6 Efectos secundarios

Los efectos secundarios más frecuentes son: picazón en los dedos, irritabilidad, nerviosismo, sueño ligero, los cuales desaparecen en corto tiempo. Esto se atribuye a que algunos pacientes muestran niveles más altos de teofilina en plasma que otros, por lo que se sugiere suspender el tratamiento.

Algunos investigadores han desarrollado dermatitis (31) al contacto con aminofilina, lo cual no se debió a la aminofilina sino más bien a etilendiamina que se conoce como un alergen. Estos efectos secundarios pueden deberse también a la hipersensibilidad de las personas. Los mecanismos inmunológicos de alergias a aminofilina son desconocidos (31,74).

### 3.7 Concentración terapéutica y toxicidad

El rango de concentración terapéutica de teofilina en suero o plasma (liberada de aminofilina) para el tratamiento de enfermedades asmáticas es estrecho, pacientes con una concentración en plasma mayor de 20 mcg/ml pueden experimentar efectos tóxicos tan serios como convulsiones, sin embargo, asmáticos en un estado estable de concentración menor de 10 mcg/ml tienen una protección al riesgo de ataques. Por lo tanto el margen entre los niveles terapéutico y tóxico se encuentra entre 10 a 20 mcg/ml (35).

Los efectos tóxicos se presentan en cualquiera de las vías de administración. Estudios efectuados en niños demostraron que se presentan los mismos síntomas durante la intoxicación grave con aminofilina, independientemente de la vía de administración del fármaco: oral, rectal o venosa (32). Se ha reportado la  $DL_{50}$  de aminofilina por vía oral en ratones como 50 mg/kg (16). La severidad de la toxicidad está directamente relacionada a los niveles plasmáticos de teofilina. Cuando la toxicidad es leve los síntomas son: vómito, diarrea, dolor abdominal, nerviosismo, insomnio, taquicardia y dolores de cabeza. En toxicidad severa los síntomas son: taquicardia se-

ria, captación de malestar general, y pueden ocurrir arritmias cardíacas; en algunos casos puede llegar hasta la muerte. Algunos otros síntomas son: convulsiones, hipertemia, confusión, debilidad, irritabilidad, desvarío, pulsación rápida, anorexia, extrasístolis, fiebre, deshidratación, apatía, estupor y coma (33,55). Por tanto es difícil diseñar regímenes de dosificación seguros y efectivos para la aminofilina y una de las razones es la diferencia interindividual en la depuración del fármaco del organismo (8,9,47,53,74,90).

### 3.8 Tratamiento por intoxicación

La mortalidad por intoxicación de aminofilina puede llegar hasta un 50 % muchas veces sin síntomas premonitorios (4). Si el paciente es asintomático poco después de una ingestión de sobredosis masiva de aminofilina se realiza un lavado gástrico. Se administra de 15 a 30 gramos de una sal de sodio en solución. También se usan sedantes para control de convulsiones, fluidos parenterales, electrolitos, terapia de oxigenación y en algunos casos se utiliza carbón activado (4,33).

### 3.9 Dosificación

Como broncodilatador. Dosis oral de carga: 18.7 mg/kg por día en 3 ó 4 dosis con intervalos de 6 a 8 horas. Dosis de mantenimiento: aumentar 25 % cada 2 ó 3 días hasta un máximo de 15.2 mg/kg por día (32,68,69).

### 3.10 Formas de dosificación

Tabletas de 100 y 200 mg.

Tabletas de acción prolongada de 225 y 300 mg.

Tabletas de 195 mg de aminofilina con gel de hidróxido de aluminio.

Existen otras formas de dosificación como supositorios, enemas, inyectables, cápsulas en combinación con otros fármacos y elixir (32,55,68,69,86).

#### IV. ASPECTOS BIOFARMACEUTICOS

Existen diferentes reportes sobre formulaciones de liberación sostenida de aminofilina las cuales se encuentran a la venta. Un ejemplo de ello es el realizado con tabletas de Eufilina (nombre comercial) de gran uso clínico (principalmente en la República Federal de Alemania) (2,8,77,93).

Algunos estudios de formulaciones de aminofilina de liberación sostenida muestran una alta biodisponibilidad, mientras otras exhiben absorciones erráticas e incompletas (74,77). Un número de formas de dosificación de liberación sostenida de aminofilina para el tratamiento del asma, enfermedades pulmonares y otras en adultos y niños son ampliamente usadas gozando de una buena aceptación (36, 37,94).

Investigando el comportamiento de absorción de productos de liberación sostenida en humanos, se presentan algunos problemas prácticos como: selección de voluntarios, dieta, intervalos de dosificación, tiempos de muestreo, método analítico para el fármaco, riesgo de efectos adversos y fisiológicos (75).

##### 4.1 Biodisponibilidad y absorción

La biodisponibilidad absoluta de formulaciones de aminofilina de liberación sostenida se calcula de la comparación de los niveles en plasma obtenidos de la dosificación oral con los obtenidos después de una administración intravenosa de aminofilina, es decir, el



porcentaje de biodisponibilidad se obtiene de datos de área bajo la curva (ABC) de concentración contra tiempo de teofilina de 24 horas después de una administración oral en relación a datos correspondientes a dosis intravenosa de teofilina.

Schuppan y col (74) determinaron la biodisponibilidad absoluta y relativa de teofilina de una formulación de aminofilina de liberación sostenida (Eufilina) así como parámetros farmacocinéticos tales como:  $t_{1/2}$ ,  $V_d$ ,  $Cl_T$ ,  $ABC_{0-inf}$ , en voluntarios sanos a partir de los niveles en plasma después de dosis orales únicas y múltiples. La dosis oral fué de 350 mg y la dosis intravenosa de 240 mg.

En este estudio las curvas de concentración contra tiempo de dosis i.v. indicaron una inclinación biexponencial en casi todos los voluntarios y por lo tanto los datos individuales se calcularon de acuerdo a un modelo de dos compartimientos; pero algunos casos la fase de distribución inicial no se puede caracterizar debido a una caída muy rápida en la concentración inicial de teofilina y los datos son analizados por un modelo de un compartimiento. Los resultados se presentan en la Tabla I.

La Fig. 9 muestra los perfiles de teofilina en plasma después de una administración i.v. y oral de Eufilina. Las concentraciones de teofilina en plasma después de la administración oral de tabletas de liberación sostenida muestran absorciones más lentas y prolongadas como es de esperarse en este tipo de formulaciones. Se observa también una absorción rápida al ser administrada en solución.

La Tabla II representa el cálculo de la biodisponibilidad basada en valores de ABC después de administración oral de tabletas

de aminofilina de 350 mg y solución oral en dosis de 350 mg, comparadas con una administración i.v. a dosis de 240 mg. La biodisponibilidad absoluta de la tableta de Eufilina fué de  $71.7 \pm 13 \%$  ( $ABC_{0-24 \text{ hr}}$ ) y de  $83.4 \pm 9 \%$  ( $ABC_{0-\text{inf}}$ ). La biodisponibilidad de la solución oral fué de  $111 \pm 16 \%$  ( $ABC_{0-\text{inf}}$ ). La biodisponibilidad relativa de la tableta de eufilina en relación a la de la solución oral resultó ser de  $66.1 \pm 16 \%$  ( $ABC_{0-24 \text{ hr}}$ ) y  $76.7 \pm 16 \%$  ( $ABC_{0-\text{inf}}$ ).

La Fig. 10 muestra las concentraciones máximas de teofilina en el cuarto día del estado estacionario de  $8.1 \pm 0.63 \text{ mg/l}$  con niveles matutinos de  $6.2 \pm 1.4 \text{ mg/l}$  y en la tarde de  $5.6 \pm 0.67 \text{ mg/l}$ .

La Fig. 11 que representa la fracción de dosis absorbida,  $f$ , contra tiempo muestra una línea recta entre 14 y 24 horas indicando una absorción de orden cero para tabletas de Eufilina de liberación sostenida.

Con la dosis mínima recomendada por el fabricante de dos tabletas por día de Eufilina, las concentraciones en plasma de teofilina observadas en el cuarto día durante dosificación múltiple en el estado estacionario se encontraron debajo de los  $10 \text{ mg/ml}$  estando el intervalo más bajo para la respuesta terapéutica entre  $5-10 \text{ mcg/ml}$ .

La biodisponibilidad absoluta y relativa obtenidas por Schuppan (74) para tabletas de aminofilina de liberación sostenida (Eufilina) caen dentro de los obtenidos por Weinberger (93) quien reportó la biodisponibilidad absoluta y relativa para Teo-dur, siendo respectivamente de  $103$  y  $100 \%$  y para Teo-bid de  $87$  y  $85 \%$ . Este autor re-

porta una absorción similar pero de un periodo más corto para algunas formulaciones de aminofilina de liberación sostenida. En estudios de disolución "in vitro" de este tipo de formulaciones no se encontró alguna correlación con estudios de absorción.

Spangler (77) reportó para tabletas de Eufilina concentraciones máximas de  $8.5 \pm 5.1$  mg/ml en un intervalo de 2 a 14 horas (esta variación parece exceder a las obtenidas con otras formulaciones investigadas), después de una dosificación múltiple de 350 mg por vía oral. Este mismo autor también reporta valores de  $t_{max}$  para otras formulaciones de aminofilina de liberación sostenida entre  $2.6 \pm 0.9$  horas y  $10.4 \pm 1.9$  horas.

Tabla I. Biodisponibilidad de teofilina de una formulación de liberación sostenida de aminofilina

Parámetros farmacocinéticos de teofilina en sujetos sanos después de una administración intravenosa de Eufilina 0.24 (240 mg)										
Parámetro	Número de sujeto								Media	+ SD *
	1 <sup>a</sup>	2 <sup>b</sup>	3 <sup>b</sup>	4 <sup>b</sup>	5 <sup>a</sup>	6 <sup>b</sup>	7 <sup>b</sup>	8 <sup>a</sup>		
$t_{1/2\alpha}$ (hr)	- c	0.09	0.03	0.06	- c	0.02	- c	- c	0.05	0.03
$t_{1/2\beta}$ (hr)	5.73	7.86	5.80	4.86	8.38	8.63	6.68	5.74	6.71	1.41
$V_d$ (l/kg)	0.64	0.29	0.16	0.19	0.28	0.19	0.65	0.44	0.36	0.20
Cl (l/hr/kg)	0.077	0.044	0.065	0.079	0.053	0.047	0.085	0.055	0.063	0.016
ABC (mg.hr/l)	33.8	51.6	37.0	25.6	43.8	62.2	29.4	46.0	41.1	12.2
$R^2$	0.992	0.994	0.998	0.997	0.961	0.981	0.998	0.979	0.988	0.013

\* Desviación estándar

a De acuerdo a un modelo de un compartimiento

b De acuerdo a un modelo de dos compartimientos

c 5 min. perdidos

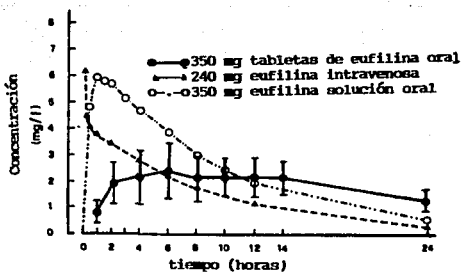


Fig. 9 Concentración en plasma de teofilina en sujetos sanos después de la administración i.v. y oral de Eufilina.

Tabla II. Cálculo de la biodisponibilidad basada en valores de ABC

Dosis administrada	Periodo de tiempo	Número de sujeto								Media	±SD
		1	2	3	4	5	6	7	8		
Valores de ABC (mg X hr/l)											
I. Eufilina i.v. (240 mg) <sup>d</sup>	0-24 hr	46.9	68.8	52.6	40.7	54.3	72.2	41.4	66.9	55.5	12.5
	0-inf.hr	49.4	77.1	56.2	42.8	61.3	86.8	44.2	71.8	61.2 <sup>b</sup>	16.1
II. Eufilina solución (350 mg)	0-24 hr	59.3	71.7	74.4	41.8	54.1	81.0	46.6	60.0	61.1	13.7
	0-inf.hr	63.5	83.6	82.4	44.0	60.1	88.2	48.1	63.5	66.7	16.6
III. Tabletas de Eufilina (350 mg)	0-24 hr	38.9	48.3	35.6	24.5	34.6	39.4	33.3	62.9	39.7	11.5
	0-inf.hr	43.0	64.2	47.2	30.8	51.5	61.8	38.1	71.2	51.0 <sup>c</sup>	13.9
Biodisponibilidad %											
ABC <sub>tableta</sub>	0-24 hr	82.9	70.2	67.7	60.2	63.7	54.6	80.4	94.0	71.7	13.1
ABC <sub>i.v.</sub>	0-inf.hr	87.0	83.3	84.2	72.0	84.0	71.2	86.2	99.2	83.4	8.9

<sup>a</sup> I vs II,  $p > 0.05$

<sup>b</sup> I vs III,  $p < 0.01$

<sup>c</sup> II vs III,  $p < 0.05$

<sup>d</sup> Valores de ABC son corregidos para dosis de 350 mg

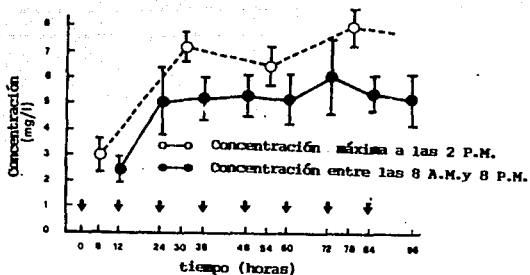


Fig. 10 Concentración en plasma de teofilina en sujetos sanos después de una dosis oral de tabletas de Eufilina de liberación sostenida de 350 mg dos veces al día por 4 días (las flechas indican tiempos de dosificación).

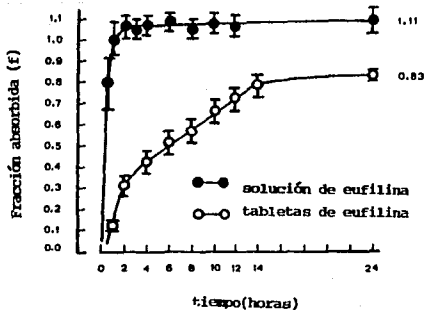


Fig. 11 Absorción de teofilina de tabletas de Eufilina de liberación sostenida y solución oral de Eufilina (promedio de 8 voluntarios)



La biodisponibilidad de aminofilina también se ha evaluado en animales, como el estudio realizado por Tse y Szeto (88) en perros. El estudio comprende una comparación de tabletas de teofilina y aminofilina con aminofilina i.v. como estándar, con dosis orales únicas. Encontraron que los datos se ajustan a un modelo farmacocinético de un compartimiento, con una absorción de más del 90 % y una biodisponibilidad relativa casi del 100 %; una  $K_e$  de 0.12 - 0.14  $\text{hr}^{-1}$ ,  $t_{1/2}$  de 5 - 5.8 hr,  $f$  de 94 %,  $C_{\text{max}}$  de 16.3 mcg/ml y un  $t_{\text{max}}$  de 0.5 - 1.6 hr.

Se ha reportado también en otros estudios una biodisponibilidad absoluta de Eufilina del 72 % (34) y 88 % (10). Moellier en 1981 (58) determinó la biodisponibilidad absoluta de Eufilina en pacientes asmáticos obteniendo un valor de 87.5 %. Estudios de biodisponibilidad en voluntarios sanos produjeron resultados semejantes.

Bochsler y Meyer (10) reportaron la biodisponibilidad absoluta en el estado estacionario de 93 % para Filotemp y 131 % para Teolar SR. Ohmori (65) encontró una relación constante saliva - plasma. Jonkman en 1984 (41) determinó la biodisponibilidad absoluta para tabletas pediátricas enteras y fraccionadas de aminofilina de liberación sostenida encontrando valores de  $91.8 \pm 24.7$  % y  $95.8 \pm 9.7$  % respectivamente.

La evaluación de la absorción de productos comerciales de liberación sostenida de aminofilina es tan importante como la biodisponibilidad. Upton y col (90) evaluaron la absorción en saliva y plasma de tres productos comerciales etiquetados como de liberación

sostenida y compararon su absorción con un estándar de tabletas no recubiertas de 200 mg. Los productos de liberación sostenida utilizados fueron: Aminodur de 300 mg (tabletas de matriz de cera que contiene una sola dosis), Girocaps de 250 mg y Tedral de 180 mg (tabletas de dos matrices). El diseño consistió en dar 18 dosis a 12 voluntarios con un intervalo de dosificación de 12 horas. El estudio incorporó un diseño de cuadrado latino. El cálculo de absorción se realizó utilizando el método de Wagner - Nelson. Los resultados obtenidos se presentan en la Tabla III donde se puede observar una absorción para Aminodur significativamente más lenta que el estándar. Con este mismo producto Weinberger (93) reportó una biodisponibilidad de sólo 65 %, sin embargo no reportó el lote estudiado. En contraste con Aminodur, ni Girocaps ni Tedral sostuvieron las concentraciones máximas arriba del 75 % por más tiempo que el estándar, lo que significaría para estos productos que sus niveles plasmáticos disminuirían por lo menos un 50 % en relación al tiempo de la dosis siguiente.

La Fig. 12 muestra perfiles de concentración plasmática - tiempo en la que los niveles disminuyen un 15 % de la concentración a las  $6.6 \pm 1$  hr después de la dosificación.

Las Figs. 13 y 14 muestran perfiles de concentración plasmática - tiempo de Aminodur.

La Tabla IV muestra algunas propiedades de liberación sostenida de los productos estudiados, como los niveles máximos y mínimos esperados si se diseñara una dosificación en plasma de 12.5 mcg/ml en el estado estacionario.

La vida media promedio en los voluntarios fué de 6.1 hr. El estudio demostró que Aminodur es el único producto que realmente se comporta como de liberación sostenida con absorción de orden cero la cual fué relativamente constante.

En otro estudio la biodisponibilidad relativa reportada por Regazzi (67) utilizando un producto de aminofilina de 350 mg (Aminomal - R) la cual fué comparada con un estándar en solución de 225 mg, el valor encontrado fué de  $101.2 \pm 19 \%$  con una absorción significativamente más lenta. El  $t_{max}$  para el producto y el estándar respectivamente resultó ser de  $3.6 \pm 1.1$  hr y de  $1.3 \pm 0.8$  hr. Una  $C_{max}$  de  $16.8 \pm 4.7$  mcg/ml/g dosis y  $21.1 \pm 4.2$  mcg/ml/g para el producto y el estándar respectivamente.

Un modelo teórico para estudiar la relación de absorción gastrointestinal de fármacos de liberación sostenida fué desarrollado por Sánchez y col (71) y probado con datos experimentales, el modelo asume que una fracción del fármaco es liberado inmediatamente y que no se debe omitir ni sobreestimar liberaciones iniciales de fármaco para interpretar procesos de absorción para formulaciones de liberación sostenida.

Tabla III. Parámetros de biodisponibilidad después de la administración de la primera dosis de cada uno de los productos estudiados (n = 12).

	Estándar	Aminodur	Girocaps	Tedral
%				
Biodisponibilidad				
$(ABC_{\text{prueba}}/ABC_{\text{estándar}})^b$		100.2 $\pm$ 19.8	98.5 $\pm$ 13.8	76.0 $\pm$ 18.4 <sup>C</sup>
t max (hr)	1.52 $\pm$ 0.45	10.4 $\pm$ 2.8 <sup>C</sup>	4.36 $\pm$ 1.35 <sup>C</sup>	2.47 $\pm$ 1.38
C max de una dosis				
(mcg/ml)	4.50 $\pm$ 0.99	3.24 $\pm$ 1.06	5.65 $\pm$ 0.88	2.89 $\pm$ -.70
C max por g dosis				
(mcg/ml/g)	28.1 $\pm$ 6.2	13.9 $\pm$ 4.5 <sup>C</sup>	22.6 $\pm$ 3.5 <sup>C</sup>	16.0 $\pm$ 3.9 <sup>C</sup>

<sup>b</sup> Corregidas por diferencias en administración de la dosis

<sup>c</sup> Diferencia significativamente del estándar (p < 0.05)

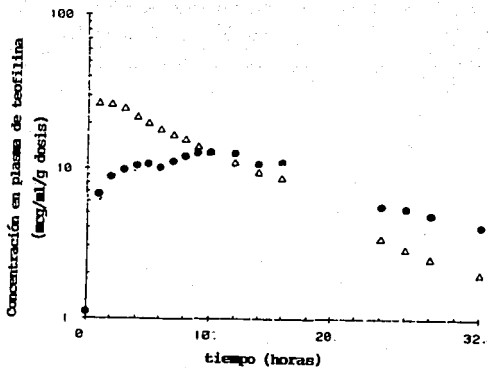


Fig. 12 Perfiles de concentración - tiempo en plasma para Aminodur (●) y tabletas Searle (△).

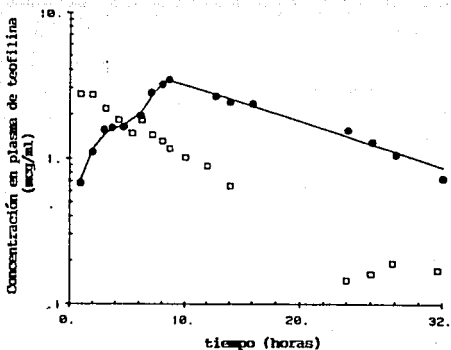


Fig. 13 Perfiles de concentración plasmática - tiempo después de administrar una tableta de Aminodur (●) al primer voluntario y una tableta de Tedral al segundo voluntario (□).

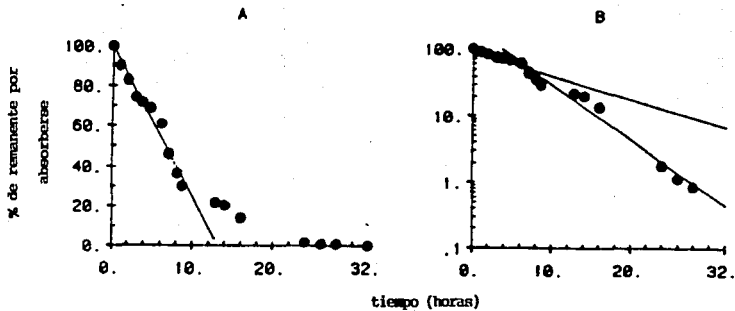


Fig. 14 Gráfica milimétrica (A) y semilog (B) de porciento de absorción remanente de teofilina de tabletas de Aminodur al primer voluntario - segunda dosis - la misma representada en la Fig. 13.

Tabla IV. Propiedades de liberación sostenida. Fluctuaciones proyectadas de concentración en plasma de teofilina en el estado estacionario (n = 18)

Dosificación de 12 hr	Estándar	Aminodur	Girocaps	Tedral
Horas con > 75% del nivel máximo	4.4 ± 1.4	10.4 ± 1.7	6.2 ± 1.9	5.6 ± 1.9
% de tiempo a > 75% del nivel máximo	37	87	52	47
Niveles mínimo/máximo	0.35 ± 0.10	0.72 ± 0.10	0.48 ± 0.14	0.42 ± 0.11
Nivel máximo (mcg/ml) *	20.3 ± 2.6	14.5 ± 1.1	17.2 ± 2.1	18.3 ± 2.4
Nivel mínimo (mcg/ml) *	6.8 ± 1.3	10.4 ± 0.8	8.1 ± 1.7	7.5 ± 1.3
Oscilaciones en los niveles (mcg/ml) *	13.5 ± 3.7	4.2 ± 1.6	9.1 ± 3.5	10.8 ± 3.5
Oscilaciones mayores de la prueba <sup>b</sup> (mcg/ml) *	20	7.0	14.9	17.2
<u>Dosificación de 8 hr</u>				
Horas con > 75% del nivel máximo	3.8 ± 1.2	7.2 ± 1.2	6.9 ± 1.5	5.2 ± 1.7
% de tiempo a > 75% del nivel máximo	48	90	86	65
Niveles mínimo/máximo	0.53 ± 0.10	0.78 ± 0.08	0.71 ± 0.13	0.62 ± 0.12
Nivel máximo (mcg/ml) *	17.1 ± 1.4	14.0 ± 1.1	14.7 ± 1.3	15.9 ± 1.6
Nivel mínimo (mcg/ml) *	8.9 ± 1.1	10.9 ± 0.6	10.3 ± 1.2	9.6 ± 1.1
Oscilaciones en los niveles (mcg/ml) *	8.1 ± 2.3	3.2 ± 1.5	4.4 ± 2.3	6.3 ± 2.6
Oscilaciones mayores de la prueba <sup>b</sup> (mcg/ml) *	11.9	7.3	9.3	11.4

\* con  $\bar{c}_{pss}$  (concentración en plasma en el estado estacionario) de 12.5 mcg/ml

<sup>b</sup> siempre se observó una vida media de teofilina en uno de dos voluntarios de 3.9 y

4.0 hr



#### 4.2 Parámetros farmacocinéticos

La farmacocinética de aminofilina ha sido estudiada después de la administración oral, intravenosa, intramuscular y recientemente como supositorios y enemas. Entre las diferentes formas de dosificación los supositorios rectales producen variaciones más amplias.

La absorción de tabletas y cápsulas de aminofilina es rápida, los niveles en plasma alcanzan niveles terapéuticos dentro de 1 a 1.5 hr (30,44). En tratamientos de asma se utilizan frecuentemente preparaciones de liberación sostenida de aminofilina para mantener niveles de teofilina dentro del rango terapéutico durante 12 hr. La ruta rectal se usa en infantes y niños. Las concentraciones de teofilina en plasma de 5 a 15 mcg/ml se consideran seguras y efectivas (30,44). En muchos casos los síntomas tóxicos varían de paciente a paciente y por lo tanto es necesaria la individualización de la terapia, estas variaciones también se observan durante terapias continuas prolongadas. Los niveles de teofilina en saliva y leche materna son más bajos que los niveles en plasma.

El Vd en el estado estacionario para todas las edades es aproximadamente 0.45 l/kg (30), excepto en neonatos donde es ligeramente mayor. Entre los factores que afectan la eliminación de teofilina son: la edad, fisiología y estado de la enfermedad, fármacos co-administrados, dieta y hábitos de fumar. En los casos donde cualquiera de estos factores opera, la vida media de eliminación varía de 5 a 30 horas. Monks y col (61) compararon la disposición y eliminación de teofilina y aminofilina, la eliminación de aminofilina

fué más rápida que la eliminación de teofilina en los mismos sujetos. Cualitativamente la disposición y metabolismo fueron similares existiendo diferencias pequeñas en el porcentaje de dosis eliminada en 48 hr (30).

Simons y col (76) determinaron algunos parámetros farmacocinéticos de tabletas de teofilina de liberación sostenida de 100 mg, con dosis orales de  $5.20 \pm 0.24$  mg/kg en administraciones de tabletas enteras y tabletas a la mitad. El estudio se llevó a cabo en dos grupos de voluntarios, el primero recibió tabletas enteras la primera semana y tabletas a la mitad la segunda semana; el segundo grupo recibió los medicamentos contrarios. El 90 % de la dosis fué absorbida en un intervalo de 14 hr y casi el 100 en 28 hr. Los resultados obtenidos para tabletas enteras y a la mitad fueron respectivamente: ABC de  $108.36 \pm 35.35$  y  $103.52 \pm 39.16$  mcg/ml/hr; Ke de  $0.11 \pm 0.05$  y de  $0.13 \pm 0.06$  hr<sup>-1</sup>;  $t_{1/2}$  de  $8.50 \pm 6.64$  y  $6.29 \pm 2.48$  hr; f de 90 - 100 % en un intervalo de 8 a 12 hr; Vd de  $0.56 \pm 0.27$  y de  $0.46 \pm 0.08$  l/kg; TMA de 4.71 y 3.6 hr;  $Cl_T$  de  $0.90 \pm 0.36$  y  $1.02 \pm 0.57$  ml/min/kg;  $Cl_R$  de  $0.14 \pm 0.05$  y de  $0.15 \pm 0.06$  ml/min/kg; liberación de la dosis en fluido gástrico de  $46.1 \pm 2.5$  y  $65.8 \pm 4.7$  % y la liberación de la dosis en fluido intestinal de  $78.4 \pm 7.9$  y  $84.4 \pm 6.7$  % en 12 hr. No existieron diferencias significativas entre los parámetros farmacocinéticos determinados. Los valores de los metabolitos fueron convertidos a equivalentes de teofilina y reportados como xantinas totales, lo que permitió el cálculo del porcentaje de dosis excretada inalterada.

Kwok (44) reporta los siguientes parámetros farmacocinéticos

para tabletas de aminofilina de liberación sostenida de dos fabricantes diferentes: ABC de  $131 \pm 34.7$  y  $133.39 \pm 34.3$  mcg/ml/hr; Ke de  $0.071 \pm 0.022$  y  $0.074 \pm 0.023$  hr<sup>-1</sup>; Cmax en plasma de  $9.55 \pm 1.08$  y de  $9.49 \pm 1.45$  mcg/ml; tmax de  $1.05 \pm 0.45$  y  $1.58 \pm 0.37$  hr. No existieron diferencias significativas entre los dos productos.

Takaaki y col (81) reportan la determinación de Ke y Cmax para tabletas de aminofilina de liberación sostenida siendo éstos de  $0.1399$  hr<sup>-1</sup> y  $4.87$  mcg/ml respectivamente. Otros parámetros reportados por diferentes autores son: t<sub>1/2</sub> de  $6.7 \pm 1.5$  hr, Vd de  $0.36 \pm 0.20$  l/kg, Cl<sub>T</sub> de  $0.044$  a  $0.085$  l/hr/kg (34,58,63,74) los cuales concuerdan en sus valores para tabletas de aminofilina de liberación sostenida.

Cuando los estudios se efectúan en animales, las diferencias presentadas con relación a humanos sugieren la importancia de ampliar estos últimos y establecer la significancia clínica de tales diferencias, como El-Yazigi (26) que presentó su estudio en conejos de la determinación de Cl<sub>T</sub> como un modelo "in vivo". El estudio se llevó a cabo con administración i.v. de  $25$  mg/ml ( $250$  mg) y administración de una dosis oral única de  $200$  mg de aminofilina. En la administración i.v. un grupo de conejos presentó un modelo de un compartimiento con un t<sub>1/2</sub> de  $2.8$  hr, un Vd de  $0.586$  l/kg y una Cl<sub>T</sub> de  $0.156$  l/hr/kg. Otro grupo de conejos presentó un modelo de dos compartimientos con los valores siguientes: t<sub>1/2</sub> de  $4.4$  hr, Vd de  $0.708$  l/kg, una Cl<sub>T</sub> de  $0.132$  l/hr/kg. Los parámetros farmacocinéticos determinados con la administración oral fueron: t<sub>1/2</sub> de  $7.3$  hr, Ka de  $0.5546$  hr<sup>-1</sup>, ABC<sub>0-inf</sub> de  $15.08$  kg hr/l (ABC normalizada, ABC/

dosis),  $C_{max}$  de 0.557 kg/l ( $C_{max}/dosis$ ),  $t_{max}$  de 7.68 hr, una biodisponibilidad absoluta de 59.4 % y porcentaje de dosis absorbida en una hora y seis horas respectivamente ( $F_1$  y  $F_6$ ) de 18.2 % y de 42 %.

#### 4.3 Influencia de la dieta

Se ha mencionado que la dieta influye en el metabolismo y farmacocinética de aminofilina. Trabajos previos han demostrado que la disposición de teofilina está influenciada por las metilxantinas presentes en alimentos como el café, té, etc. La disposición de aminofilina difiere significativamente de la teofilina. Bee-Hwan y Chang Koo (7) determinaron si la eliminación de aminofilina es afectada también por la presencia de metilxantinas en la dieta. Se administró aminofilina marcada con  $C^{14}$  a voluntarios desprovistos de cualquier metilxantina (7 días antes de su dieta). La recuperación en orina durante un intervalo de 0 a 24 hr fué ligeramente más alta en la dieta desprovista de metilxantinas que en la dieta normal, siendo de 93.4 % y 89.4 % respectivamente. Los metabolitos urinarios fueron los mismos, principalmente ácido 1,3-dimetilúrico, y ácido 1-metilúrico. Las cantidades de estos metabolitos excretados no cambiaron significativamente por esta dieta, excepto el ácido 1,3-dimetilúrico que se incrementó de un 34.4 % hasta un 41 % por la abstinencia de metilxantinas en alimentos y bebidas. El metabolismo de aminofilina se vió afectado siendo más rápido y amplio comparado con resultados de los mismos voluntarios con su dieta normal. La vida media de eliminación se redujo a 5.8 hr.

En otros estudios (72) la dieta aparentemente no tiene influencia en la velocidad de absorción y biodisponibilidad relativa.

Boner y col (11) encontraron que los niveles en suero pueden verse afectados significativamente, pudiendo ser más altos sin alimento que con el, sin embargo después de 10 hr el paciente presenta niveles altos en suero cuando la dosis es tomada después del alimento y la biodisponibilidad no se vió afectada.

Una dieta rica en proteínas puede ejercer un pequeño efecto en la velocidad de absorción o biodisponibilidad observándose una disminución en los valores obtenidos (24,42); en algunos casos los parámetros farmacocinéticos no se ven afectados con la ingestión de alimentos antes que el fármaco; pero en otros son marcadamente más bajos (48). Esto sugiere poner especial atención en la influencia de la dieta en la biodisponibilidad y metabolismo de aminofilina administrada oralmente (46,49,52,57,64,89).

#### 4.4 Influencia de la obesidad en la depuración total del cuerpo ( $Cl_T$ ) de teofilina

Blouin y col (9) realizaron un estudio en pacientes obesos a los que se les administró una dosis oral única de tabletas de aminofilina de liberación sostenida. Los pacientes en este estudio fueron de ambos sexos, de 30 a 65 años de edad, peso corporal total de 90 a 185 kg, fumadores, consumo social de alcohol y función renal normal. La  $Cl_T$  de teofilina en el organismo fué de  $29.5 \pm 7.8$  ml/hr/kg en relación al peso corporal total y de  $58.8 \pm 15.9$  ml/hr/kg con

respecto al peso corporal ideal. La depuración total de teofilina del organismo se vió disminuida en pacientes obesos comparada con la depuración en individuos cuyo peso corporal es ideal.

#### **4.5 Influencia del tabaco en la biodisponibilidad**

En trabajos realizados de biodisponibilidad y farmacocinética de aminofilina se reporta la influencia del tabaco en voluntarios fumadores con y sin obstrucción respiratoria crónica y se compara con voluntarios no fumadores. A los voluntarios se les administró tres preparaciones de formulaciones de liberación sostenida diferentes de aminofilina (Eufilina, Teodur y Filotemp) con dosificaciones únicas y utilizando como estándar una solución oral de Eufilina. La biodisponibilidad en los productos en voluntarios fumadores se vió disminuida y la absorción para Eufilina fué de 72 %. Los tiempos de vida media observados fueron: 5.42 y 11.08 hr en voluntarios fumadores sin y con obstrucción respiratoria respectivamente y de 7.49 en voluntarios no fumadores (80).

#### **4.6 Concentraciones plasmáticas nocturnas de teofilina**

Existen estudios poco conocidos sobre la influencia de la hora del día en los niveles de teofilina en plasma. Se han encontrado concentraciones más altas de teofilina durante la noche que durante la mañana. Los estudios indican que hay una diferencia entre el comportamiento farmacocinético de aminofilina en la noche que en el día. Este fenómeno se ha estudiado para ver si tales diferencias

son debidas a la cinética de absorción y/o a la depuración del fármaco. Después de 12 hr de haberse administrado el fármaco oralmente, las concentraciones encontradas fueron de:  $7.9 \pm 2.1$  mg/l en la noche y  $6.1 \pm 2.0$  mg/l en el día. Cuando se administra intravenosamente aminofilina las concentraciones reportadas son de  $8.0 \pm 1.8$  mg/l en la noche y  $6.6 \pm 1.6$  mg/l en la mañana. La vida media en esta administración i.v. es de  $8.0 \pm 2.0$  hr a la hora de dormir y de  $6.2 \pm 0.9$  hr durante el día (40).

#### 4.7 Otros estudios de aminofilina

Se han realizado otros estudios con preparaciones de liberación sostenida de aminofilina, como interacciones con otros fármacos, por ejemplo, la mexilatina-teofilina, que se piensa tengan la misma participación de algunas vías metabólicas. Además de que ambos fármacos se metabolizan en el hígado. En casos en los cuales el metabolismo hepático se vé disminuido por la edad y enfermedad o por ambos la mexilatina compite por estas vías metabólicas y disminuye la depuración de teofilina. El mecanismo por el cual estos fármacos interactúan no se conoce (79).

Las preparaciones de nuevas xantinas compuestas a partir de teofilina han sido ampliamente publicados en la literatura, como ejemplo de ello es la xantina salicilato-magnesio-teofilina (6,66,95).

En la pasada década la hemodiálisis fué usada en el tratamiento de falla renal aguda y crónica y en intoxicaciones con teofilina, muchos fármacos se reportan como "dializables" pero este dato es li-

mitado. Lee y col (47) concluyeron que la teofilina es "dializable" y que pacientes urémicos requieren de un ajuste del régimen de dosificación que explique el incremento de eliminación del fármaco durante la hemodiálisis.

Clínicamente se ha utilizado aminofilina con furosemida para inducir diuresis en personas resistentes a dosis prolongadas de diuréticos (12). El efecto, de cafeína sobre los niveles circulantes de teofilina disminuye la vida media de ésta, probablemente debido al efecto de inducción de enzimas (87).

Otros trabajos reportan el efecto de aminofilina sobre la solubilidad del calcio y fosfato en soluciones nutrientes parenterales totales en neonatos causando precipitación de éstos (43).

La cinética de eliminación de los metabolitos de aminofilina no ha sido considerada ampliamente, D. Dan-Shya y col (23) lo investigaron en adultos sanos en dosis simples y dosis múltiples. Determinaron las concentraciones de teofilina y sus metabolitos: 3-metilxantina, ácido 1-metilúrico y ácido 1,3-dimetilúrico en plasma y saliva. La teofilina presenta un extenso metabolismo. La recuperación urinaria de sus metabolitos responde a un 80 % de la dosis. La  $Cl_R$  obtenida para 3-metilxantina, ácido 1-metilúrico y ácido 1,3-dimetilúrico fueron:  $12.0 \pm 1.3$  1/hr,  $22.5 \pm 1.5$  1/hr y  $22.6 \pm 1.6$  1/hr respectivamente. La formación metabólica de los tres metabolitos siguieron una cinética de Michaelis-Menten.



## V. ESTUDIOS DE DISOLUCION Y CORRELACIONES "IN VITRO" - "IN VIVO"

### 5.1 Condiciones de prueba de disolución

La prueba de disolución para tabletas se realiza de acuerdo a la monografía individual de cada producto. En la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (29) no aparece reportada la monografía oficial para tabletas de aminofilina. La British Pharmacopoeia (1980) (84) ya incluye la monografía oficial pero no incluye prueba de disolución para tabletas de aminofilina. La USP XXII (1990) (91) reporta la monografía y determina la prueba de disolución para tabletas de aminofilina cubiertas y no recubiertas. Las condiciones que marca la USP para tabletas cubiertas y no recubiertas de aminofilina son:

medio:	900 ml de agua
aparato:	II USP
velocidad de agitación:	50 rpm
tiempo de disolución:	45 min.
temperatura:	37°C ± 0.5

De acuerdo a estudios realizados con tabletas de aminofilina de liberación sostenida las condiciones de disolución reportadas varían. Vashi y Meyer (92) determinaron la disolución de tabletas de teofilina de liberación controlada usando el aparato II de la USP, a 50 rpm y diferentes medios de disolución: fluido gástrico simulado sin enzimas por 12 hr; fluido intestinal simulado sin enzimas por 12 hr y fluido gástrico por 1 hr seguido de fluido intestinal por 11 hr, con un volumen del medio de 900 ml y una temperatura de

$37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ . Estos mismos autores realizaron también la prueba de disolución para cápsulas de teofilina de liberación controlada utilizando el aparato I de la USP, a 100 rpm, siendo el medio de disolución, volumen, temperatura y tiempo de disolución los mismos a los usados en las tabletas.

Bee-Hwan y Chang-Koo (7) determinan la disolución de formas de liberación sostenida de aminofilina y teofilina especificando las condiciones siguientes: aparato I de la USP, volumen del medio 900 ml, velocidad de agitación 100 rpm, temperatura  $37 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$ , tiempo de disolución 8 hr, medio de disolución soluciones reguladoras de fosfato dibásico de potasio a pH de 1.2 y 6.8. La disolución se llevó a cabo con un cambio de pH, siendo de 2 hr a un pH de 1.2 y 6 hr a un pH de 6.8.

El-Yazigi (27) realizó la disolución de tabletas de teofilina en el aparato I de la USP, a 25-50 rpm, 900 ml de agua,  $37 \pm 0.1^{\circ}\text{C}$  por 30 min. Sin embargo Cotgreave y Caldwell (21) realizaron la disolución de tabletas de liberación sostenida de aminofilina utilizando las condiciones siguientes: volumen del medio 1000 ml, a  $37^{\circ}\text{C}$ , medio de disolución HCl 0.6 % durante la primera hora y posteriormente  $\text{NaHCO}_3$  al 1.5 % p/v durante 6.5 hr. Las concentraciones de teofilina y etilendiamina fueron determinadas por cromatografía líquida de alta resolución (Fig. 15).

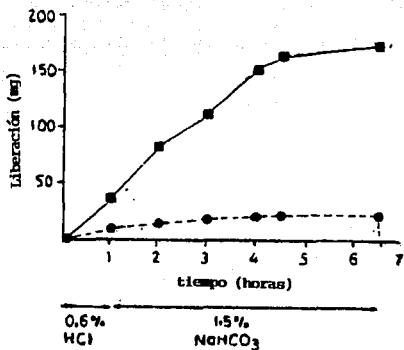


Fig. 15 Liberación in vitro de teofilina y etilendiamina de tabletas de liberación sostenida. Las tabletas contienen 225 mg de aminofilina en una matriz de liberación sostenida. Teofilina (■); etilendiamina (●).

## 5.2 Efecto del pH sobre la disolución

Existen algunos reportes sobre el efecto del pH en la velocidad de disolución. Abu y col (1) determinaron la influencia de diferentes pH (de 2.1 a 9.7) en tabletas de teofilina de liberación sostenida, utilizando soluciones de HCl 0.01M, 0.1M y NaOH 0.1M, 1.0M. A medida que el pH aumenta la velocidad de disolución de la tableta es más rápida, sin embargo encontró discrepancias a pH de 9.3 y 9.7, donde la velocidad de disolución disminuyó en lugar de incrementarse. Atribuyen esto a factores tales como grado de hidratación de las sales catiónicas, a peso molecular y a la alta viscosidad de la sal.

Vashi y Meyer (92) determinaron el efecto del pH sobre la disolución "in vitro" y absorción "in vivo" en perros utilizando tabletas de 250 mg de teofilina de liberación controlada. Los resultados demostraron una disolución más rápida cuando las tabletas son expuestas inicialmente a un medio ácido.

En algunos casos el pH no tiene influencia sobre formulaciones de teofilina de liberación sostenida, probablemente debido a el material utilizado en la matriz que forma la tableta (30).

## 5.3 Correlaciones "in vitro" - "in vivo"

La evaluación clínica de productos de liberación sostenida es de gran importancia y se considera apropiado estudiar y enfatizar aspectos de estos productos, como son los ensayos y correlaciones "in vitro" - "in vivo". El patrón de liberación de una preparación

de liberación sostenida deberá ser independiente del pH, enzimas, agitación o cualquier otra variable que pudiera encontrarse en el tracto gastrointestinal. Los métodos "in vitro" - "in vivo" juegan un papel muy importante en la validación de la efectividad de las formulaciones de liberación sostenida (62).

Por razones económicas, técnicas y perspectivas éticas es necesario establecer el método de prueba "in vitro" que pueda predecir la liberación del fármaco y su absorción "in vivo". Algunos productos de liberación sostenida muestran una relación entre la velocidad de disolución "in vitro" y biodisponibilidad "in vivo". Algunas diferencias en este tipo de correlaciones dependen de las propiedades fisicoquímicas de los fármacos y su formulación. Las correlaciones "in vitro" - "in vivo" proporcionan información de las cinéticas de absorción, liberación y posibilidades de correlaciones de nuevas formulaciones (75).

Recientemente se determinó una correlación entre liberación "in vitro" y biodisponibilidad "in vivo" de dos tabletas de aminofilina de 225 mg de liberación lenta (75), una de ellas con matriz hidrofílica y la otra con matriz de cera. Los estudios de disolución se realizaron utilizando el aparato II de la USP, como medio de disolución una solución reguladora de fosfato tribásico de sodio a pH 1.2 y 6.8, un volumen del medio de 900 ml y velocidad de agitación de 50 rpm. La biodisponibilidad se evaluó en voluntarios sanos y los parámetros farmacocinéticos obtenidos se compararon estadísticamente mediante un análisis de varianza (ANOVA) después de una dosis oral única. Se encontró una buena correlación entre el tiempo medio de residencia y el tiempo medio de disolución ( $r = 0.9938$ ). Este estu-

dio piloto sugirió que la biodisponibilidad "in vivo" de tabletas de aminofilina puede predecirse por el perfil de disolución "in vitro" de formas de dosificación.

Bee-Hwan y Chang-Koo (7) determinaron la disolución de teofilina de formas de liberación sostenida y las correlacionaron con parámetros de biodisponibilidad en saliva encontrando un coeficiente de correlación de 0.968. Este estudio se realizó en cuatro formas comerciales de tabletas de liberación sostenida utilizando una formulación de liberación rápida como referencia. Los estudios de disolución se evaluaron en el aparato I de la USP a 37°C, con una agitación de  $100 \pm 1$  rpm, en soluciones amortiguadoras de fosfato dibásico de potasio a pH 1.2 y 6.8. Los ensayos de biodisponibilidad se realizaron en cinco voluntarios sanos (2 fumadores y 3 no fumadores) (Fig. 16). La toma de muestras para la disolución fué realizada a 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 3.0, 4.0, 5.0, 6.0, 7.0 y 8.0 hr para las cuatro formas de liberación sostenida y a 15, 30, 45, 60, 75 y 180 min para el estándar. Los resultados de porcentaje de disolución a pH 1.2 se muestran en la Fig. 17 y la Fig. 18 muestra los resultados a pH 6.8.

La Tabla V muestra parámetros de biodisponibilidad después de la administración oral única de las formas de dosificación. Algunos parámetros muestran buen grado de correlación con parámetros de disolución, por ejemplo la Fig. 19 muestra una muy alta correlación,  $r = 0.968$ ,  $p < 0.01$ , entre  $f$  (fracción absorbida) y porcentaje disuelto en solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 en 1 hr.

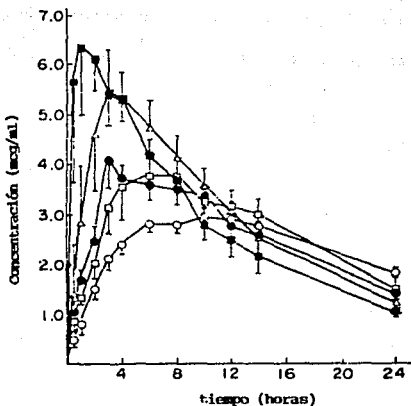


Fig. 16 Concentraciones promedio (n=5) de teofilina en saliva (dosis 300 mg de teofilina/60 kg de peso) después de la administración de 4 formas de dosificación de liberación sostenida y una de liberación rápida. (○) S10-bid, (□) Teolair, (●) Astcontin, (Δ) Teoclear, (■) Daiwon.

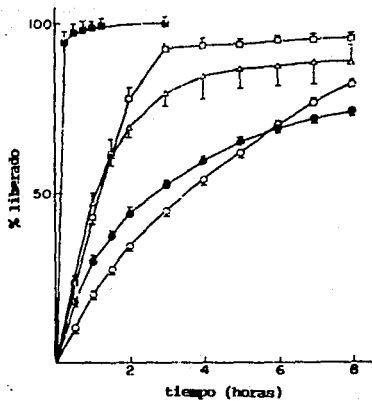


Fig. 17 Perfiles de liberación de teofilina en un medio de disolución a pH 1.2. (o) Slo-bid, (□) Teolair, (●) Astcontin, (△) Teoclear, (■) Daiwon.



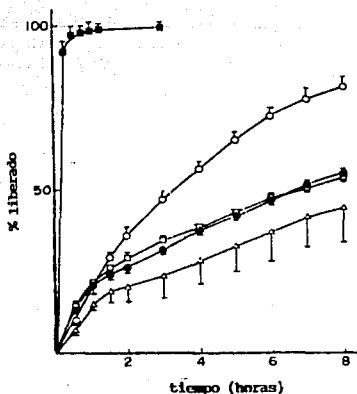


Fig. 18 Perfiles de liberación de teofilina en un medio de disolución a pH 6.8. (o) Slo-bid, (□) Teolair, (●) Astcontin, (Δ) Teoclear, (■) Daiwon.

Tabla V. Parámetros de dosis normalizadas después de la administración oral única de 4 formas de dosificación de liberación sostenida y una de liberación rápida como referencia.

Formas de dosificación	ABC <sub>0-24</sub> mcg.h/ml	ABC <sub>0-inf</sub> mcg.h/ml	C <sub>max</sub> mcg/ml	t <sub>max</sub> hr	TMR hr	TMA hr	f (1 hr)
Slo-bid	55.25	73.97	3.11	10.0	17.67	7.39	0.12
DS*	(5.25)	(5.08)	(0.25)	(1.4)	(0.99)	(0.54)	(0.06)
Teolair	65.61	81.14	4.30	8.4	15.27	4.99	0.18
DS	(6.89)	(11.23)	(0.54)	(4.6)	(2.13)	(1.87)	(0.03)
Astcontín	63.22	77.47	4.35	4.8	14.86	4.58	0.24
DS	(10.17)	(11.52)	(0.60)	(0.6)	(0.78)	(0.81)	(0.07)
Teoclear	72.69	84.95	5.68	3.4	13.08	2.80	0.22
DS	(21.48)	(23.85)	(1.45)	(0.6)	(0.86)	(1.02)	(0.16)
Daiwon	71.65	79.79	7.85	1.3	12.12	1.83	0.67
DS	(14.47)	(14.55)	(1.84)	(1.0)	(1.25)	(1.60)	(0.35)

C<sub>max</sub>: Slo-bid / Teolair / Astcontín / Teoclear / Daiwon  
 t<sub>max</sub>: Slo-bid / Teolair / Astcontín / Teoclear / Daiwon  
 TMR : Slo-bid / Teolair / Astcontín / Teoclear / Daiwon  
 TMA : Slo-bid / Teolair / Astcontín / Teoclear / Daiwon  
 f : Slo-bid / Teolair / Astcontín / Teoclear / Daiwon

\* DS = desviación estándar

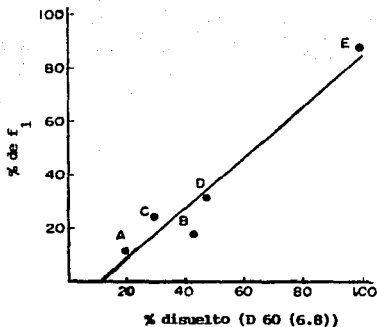


Fig. 19 Correlación entre fracción absorbida en 1 hr y porcentaje disuelto en un medio de disolución de fosfatos pH 6.8 en 60 min.  $r = 0.968$ ;  $p < 0.01$ . (A) Slo-bid, (B) Teolair, (C) Astcontin, (D) Teoclear, (E) palvon.

Algunos pares de parámetros muestran correlaciones significativas, como se observa en la Tabla VI, los porcentos disueltos de las formas de liberación sostenida usando como medio una solución amortiguadora de fosfatos pH 6.8 a 60 min. muestran una mejor correlación con algunos parámetros "in vivo" en saliva a pH 1.2 ( $C_{max}$  y  $ABC_{0-6 \text{ hr}}$ ). Se encontró también que algunos parámetros "in vivo" dan una correlación significativa con disoluciones "in vitro" a pH 6.8 a 30 min. Los estudios de disolución a pH 6.8 (30 ó 60 min) fueron utilizados para la evaluación y control cualitativo de formas de dosificación de liberación sostenida de aminofilina.

Li y col (50) determinaron la correlación entre absorción "in vivo" y liberación "in vitro" de dos tabletas de liberación controlada de aminofilina con diferente matriz (A y B). Las pruebas de absorción se realizaron en voluntarios sanos con dosis únicas de 400 mg en un diseño cruzado, el comportamiento del fármaco B en el tracto gastrointestinal fué significativamente diferente del A. La correlación entre la fracción de dosis liberada "in vitro" (X) y la fracción de dosis absorbida (Y) para la forma farmacéutica B fueron ajustadas a la ecuación  $Y = 1.20 X + 3.25$  durante las primeras 4 hr y por  $Y = 0.280 X + 69.07$  durante las subsecuentes 4 hr en todas las pruebas. No existió tal relación para A.

Moller y col (60) encontraron una relación constante en la determinación de la liberación "in vitro" y liberación "in vivo" en tabletas de liberación sostenida de teofilina.

Tabla VI Coeficientes de correlación entre parámetros de disolución "in vitro" y parámetros "in vivo" encontrados en un estudio de dosificación de 4 formas de liberación sostenida.

Parámetros in vivo	D <sub>30</sub> <sup>a</sup>		D <sub>60</sub> <sup>b</sup>	
	pH 1.2	pH 6.8	pH 1.2	pH 6.8
C <sub>max</sub>	0.819 <sup>f</sup>	0.918 <sup>g</sup>	0.797 <sup>f</sup>	0.964 <sup>h</sup>
t <sub>max</sub>	-0.647 <sup>f</sup>	-0.729 <sup>f</sup>	-0.628 <sup>f</sup>	-0.767 <sup>f</sup>
ABC <sub>0-6</sub>	0.700 <sup>f</sup>	0.827 <sup>f</sup>	0.690 <sup>f</sup>	0.897 <sup>g</sup>
ABC <sub>0-24</sub>	0.447 <sup>f</sup>	0.589 <sup>f</sup>	0.421 <sup>f</sup>	0.739 <sup>f</sup>
TMR <sup>c</sup>	-0.626 <sup>f</sup>	-0.738 <sup>f</sup>	-0.603 <sup>f</sup>	-0.837 <sup>f</sup>
TMA <sup>d</sup>	0.627 <sup>f</sup>	0.740 <sup>f</sup>	0.602 <sup>f</sup>	0.846 <sup>f</sup>
f <sub>1</sub> <sup>e</sup>	0.958 <sup>g</sup>	0.985 <sup>i</sup>	0.951 <sup>g</sup>	0.968 <sup>h</sup>

<sup>a</sup> Porcentaje disuelto en 30 min

<sup>b</sup> Porcentaje disuelto en 60 min

<sup>c</sup> Tiempo medio de residencia

<sup>d</sup> Tiempo medio de absorción

<sup>e</sup> Fracción absorbida po 1 hr

<sup>f</sup> No significativa

<sup>g</sup> p < 0.05

<sup>h</sup> p < 0.01

<sup>i</sup> p < 0.005

Esbelin B y col (28) realizaron estudios de disolución "in vitro" y absorción "in vivo". Utilizaron un nuevo aparato de disolución conocido como "Bio - Dis" y lo compararon con el de canasta rotatoria. Se utilizaron tres formas de dosificación de liberación controlada de teofilina: Teostat de 300 mg (tabletas de matriz hidrofílica formada con una mezcla de teofilina y un polímero hidrofílico), Dilatrano y Armofilina de 200 mg (cápsulas de gelatina dura con minipellets cubiertos). A los voluntarios se les administraron las diferentes formas de dosificación utilizando un diseño al azar (Tabla VII). Como patrón de referencia se utilizó una solución de aminofilina. La prueba de disolución en los dos aparatos se realizó con incrementos de pH 1.2 a 7.2 en fluidos gástrico e intestinal a 37°C, 20 rpm, por 7 hr en el "Bio - Dis" y por 2 hr en el de canasta, efectuando la prueba después de un tratamiento con aceite de cacahuete para simular una alimentación rica en grasas; para ello las muestras se colocaron en un tubo conteniendo 10 ml de aceite y se agitaron durante 2 hr, se decantó el aceite y la prueba se realizó en el medio especificado. Estas condiciones se utilizaron también en el estudio "in vivo" (en ayuno y con una dieta rica en grasas). La Armofilina presenta una curva trifásica correspondiente a una liberación dependiente del pH a las 3.5 hr (de un pH 4.5 a 7) y a las 5 hr (de pH 7 a 7.2), el Teostat y Dilatrano no observan una liberación constante de teofilina (Fig. 20 A y B). Se encontró una relación lineal entre los porcientos disueltos en el "Bio - Dis" y los porcientos absorbidos con y sin aceite de cacahuete (Fig. 21 A y B).

ESTA TESIS NO DEBE  
SALIR DE LA BIBLIOTECA

Tabla VII. Condiciones de administración

Forma de dosificación	No. de voluntarios	Dosis (mg)	% de grasa en el desayuno
Teostat	12	300	40
Dilatranó	8	350	24
Armofiiina	8	600	20

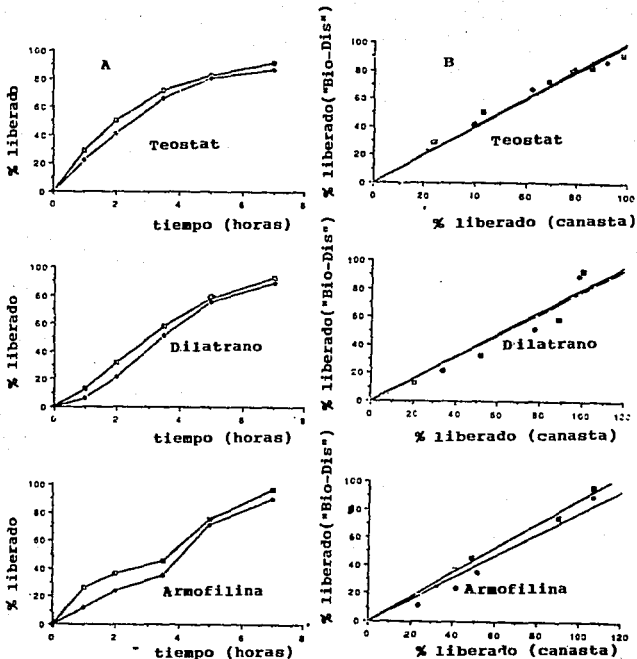


Fig. 20 (A): Porcentaje promedio disuelto para cada forma de dosificación de teofilina como una función del tiempo bajo condiciones en los aparatos "Bio-Dis". (B): Correlación entre porcentajes disueltos obtenidos con la canasta rotatoria y el "Bio-Dis" para las tres formas farmacéuticas. (-□-) condiciones estándar, (-●-) pretratamiento con aceite de cacahuete.



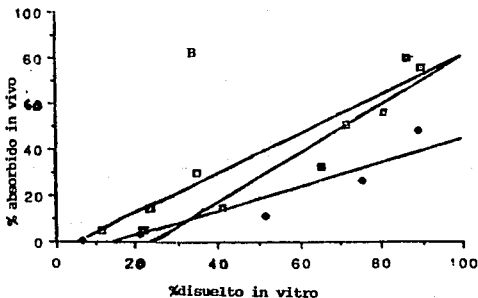
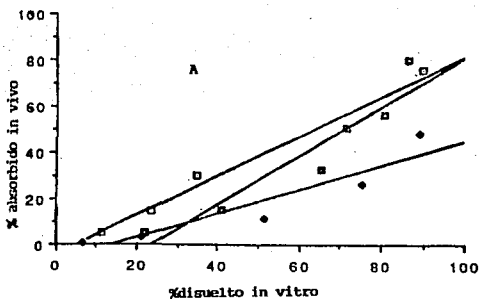


Fig. 21 (A): Correlación entre porcentajes disueltos bajo condiciones estándar usando el "Bio-Dis" y porcentajes absorbidos después del ayuno. (B): Correlación entre porcentajes disueltos después de un pretratamiento con aceite de cacahuate usando el "Bio-Dis" y porcentajes absorbidos después de comer. (—□—) Teostat, (—◆—) pilatrano, (—■—) Armoofilina.

## CONCLUSIONES

- 1.- Se recopiló información básica para el desarrollo de una formulación de tabletas de aminofilina de liberación sostenida.
- 2.- La aminofilina tiene una solubilidad de 100 mg en 0.25 lt de agua, siendo el límite en preparaciones de liberación sostenida de 0.1 mg/lt.
- 3.- Se absorbe rápidamente, por lo que su constante de velocidad de absorción es mucho mayor que su constante de velocidad de liberación.
- 4.- El proceso de distribución suele ser muy rápido. La eliminación de aminofilina es rápida también.
- 5.- No presenta problemas significativos de estabilidad a lo largo del tracto gastrointestinal.
- 6.- No se encuentra altamente unida a proteínas.
- 7.- Su margen entre los niveles terapéutico y tóxico se encuentra entre 10 y 20 mcg/ml. Los niveles plasmáticos alcanzan niveles terapéuticos dentro de 1 a 1.5 horas.
- 8.- Se reporta una alta biodisponibilidad de aminofilina desde un 70 a un 131 % y una absorción del 75 a 120 %.
- 9.- Algunos parámetros farmacocinéticos encontrados y evaluados en tabletas de liberación sostenida de aminofilina fueron:
  - a) Un Vd aproximado de 0.45 lt/kg.
  - b) El tiempo de vida media aproximado es de 6 horas.
  - c) Ke encontradas de 0.11 a 0.14 hr<sup>-1</sup> y Ka de 0.447 a 0.5546 hr<sup>-1</sup>, este último parámetro evaluado en animales.
  - d) Una Cmax encontrada de 4.87 a 16.8 mcg/ml y un tmax de 1.05 a 10.4 horas.

- e) Una  $Cl_T$  de 0.044 a 0.085 lt/hr/kg y una  $Cl_R$  de 0.14 a 0.15 ml/min/kg.
- f) El TMA reportado va de 3.6 a 4.71 hr. Una F del 90 al 100 %.
- 10.- Se estableció un coeficiente de correlación,  $r$ , de 0.968 entre parámetros de biodisponibilidad "in vivo" y disolución "in vitro" de formas de liberación sostenida de aminofilina entre F y porcentaje disuelto en una hora en solución reguladora de fosfatos a pH 6.8 y una de 0.918 entre  $C_{max}$  y porcentaje disuelto en 30 minutos en solución de fosfatos a pH de 6.8, por lo que la biodisponibilidad "in vivo" de tabletas de aminofilina se puede predecir por el perfil de disolución "in vitro".
- 11.- Las diferencias encontradas en animales sugieren la importancia de ampliarlos y establecer la significancia clínica entre estos y los encontrados en humanos.
- 12.- Es necesario considerar el efecto del pH en la velocidad de disolución de tabletas de aminofilina de liberación sostenida.
- 13.- El comportamiento farmacocinético de aminofilina sobre la influencia de la hora del día en los niveles plasmáticos de teofilina sugiere especial atención.
- 14.- Es de importancia considerar la influencia del tabaco en la biodisponibilidad y farmacocinética de aminofilina.
- 15.- La influencia de la obesidad en la disposición de aminofilina es un problema terapéutico por el cálculo del régimen de dosificación.
- 16.- La dieta influye en el metabolismo y farmacocinética de aminofilina.
- 17.- La multiplicidad y variedad de formulaciones de liberación sos-

tenida de aminofilina demanda la necesidad de encaminar estudios comparativos de biodisponibilidad y parámetros farmacocinéticos para establecer la eficacia del producto como forma de dosificación de liberación sostenida, aunado a el monitoreo del fármaco para aplicar el régimen de tratamiento adecuado y evitar intoxicaciones.

## BIBLIOGRAFIA

1. Abu T. M. and col., *J. Pharm. Sci.*, 74 (2): 148 - 154 (1985).
2. Ahrens J., *Atsch. Med. Wschr.*, 102: 482 (1977).
3. Aïache J. M., Devissaguet J. P., Herman - Guyot A. M., *Biofarmacia*, p. 9 - 19, 163 - 175, 177 - 188, 276 - 291, 314 - 317, 324 - 337., *El Manual Moderno Mex.*, 1983.
4. Alexander W. D., and col., *Br. Med. J.*, 284: 943 (1982).
5. Andrade M. A., and Inacio M. M., *Rev. Port. Farm.*, 10: 141 (1960); *C. A.*, 55: 8771 (1961).
6. Barry R. H. and col., *J. Pharm. Sci.*, 70 (2): 204 - 207 (1981).
7. Bee - Hwan Chung and Chang - Koo Shim., *J. Pharm. Sci.*, 76 (10): 784 - 787 (1987).
8. Bell T. and Bighley L., *Pediatrics.*, 62: 352 (1978).
9. Blouin R. A. and col., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 28: 619 - 623 (1980).
10. Bochsler H. P. and Meyer U. A., *Schweiz. Med. Wochenschr.*, 112 (47): 1702 - 1710 (1982).
11. Boner A. L. and col., *J. Clin. Pharmacol.*, 26 (8): 638 - 642 (1986).
12. Brater D. C. and col., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 227 (1): 92 - 97 (1983).
13. Caldwell J., Monks T. J. and Smith R. L., *Br. J. Pharmacol.*, 63: 369 (1978).
14. Caldwell J. and col., *Methods Clin. Pharmacol.*, 3: 159 - 167 (1981).
15. Caldwell J. and Cotgreave I. A., *Abst. 9th Int. Cong. Pharmacol. L.*, (1304) (1984).
16. Clarke., *Isolation and Identification of Drugs*, p. 567, 568., London The Pharm. Press. 1974.
17. Cooper P., *Pharm. J.*, 177: 495 (1956).
18. Cotgreave I. A. and Caldwell J., *Biopharm. Drug. Dispos.*, 4: 53 - 62 (1983).
19. Cotgreave I. A. and Caldwell J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 378 - 383 (1983).
20. Cotgreave I. A. and Caldwell J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 35: 774 - 779 (1983).
21. Cotgreave I. A. and Caldwell J., *J. Pharm. Pharmacol.*, 37: 618 - 621 (1985).
22. Dal L. and col., *Acta. Farm. Bonaerense.*, 5 (1): 15 - 19 (1986).
23. Dan - Shya Tang - Liu D., and col., *Clin. Pharmacol. Ther.*, 31: 358 - 369 (1982).
24. Delhotal - Landes B. and col., *J. Biopharm. Drug. Dispos.*, 9 (1): 19 - 29 (1988).
25. Dessauer P., *Ther. Monatschr. (Berl.)*, 22: 401 - 407 (1908).
26. El - Yazigi A., and Sawchuk R. J., *J. Pharm. Sci.*, 70 (4): 452 - 456 (1981).

27. El - Yazigi A., J. Pharm. Sci., 70 (5): 535 - 537 (1981).
28. Esbelin B. and col., J. Pharm. Sci., 80 (10): 991 - 994 (1991).
29. Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos., V Edición., Secretaría de Salud., México 1988.
30. Florey K., Analytical Profiles of Drug Substances, Tomo II, p. 1 - 44, Academic Press Inc. 1982.
31. Gibb W. and Thompson P. J., Br. Med. J., 287 (Augst): 501 (1983).
32. Goodman L. and Gilman., Bases Farmacológicas de la Terapéutica., Quinta Ed., p. 314 - 316, Ed. Interamericana, Mex. 1978.
33. Gosselin R. and Harold H., Clinical Toxicology of Commercial Products., Fourth Ed., Secc. III, p. 16 - 19., The W. and W. Co. 1979.
34. Hasegawa T. and col., Yakuzaijaku., 45 (4): 304 - 311 (1985).
35. Hendeles L. and col., Clin. Pharmacokinet., 3: 294 (1978).
36. Hendeles L. and Weinberger., Pharmacother., 3: 2 - 44 (1983).
37. Hendeles L., Iafrate R. P. and Weinberger., Clin. Pharmacokinet., 9: 95 - 135 (1984).
38. Henty M. S. and col., Respiration., 49: 296 - 299 (1986).
39. Jenne J. W. and col., Clin. Pharm. and Therap., 19 (3): 375 (1976).
40. Jonkman Jan H. G. and col., Lancet., 1: 1278 - 1279 (1983).
41. Jonkman Jan H. G. and col., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 22 (9): 506 - 510 (1984).
42. Kayuyuki U. and col., Yakugaku Zasshi., 107 (2): 164 - 169 (1987).
43. Kirpatrick A. E. and col., Am. J. Hosp. Pharm., 46: 2496 - 2500 (1989).
44. Kwok Florence and col., A. J. Hosp. Pharm., 37: 1618 - 1620 (19800).
45. Lachman L., The Theory and Practice of Industrial Pharmacy., Third Ed., Lea and Febiger, p. 446 - 456, Philadelphia 1986.
46. Lagas M. and col., Pharm. Weekbl. Sci. Ed., 7 (1): 10 - 14 (19850).
47. Lee CH. S. and col., J. Clin. Pharmacol., 19: 219 - 226 (1979).
48. Lefebvre R. A. and col., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 26 (8): 375 - 379 (1988).
49. Leslie S., J. Allergy Clin. Immunol., 78 (4Pt2): 768 - 773 (1986).
50. Li H. Y. and col., Nanjing Yaoxueyan Xuebao., 17: 18 -23 (1986).
51. Lieberman H. A., Pharmaceutical Dosage Forms Tablets, Vol III Marcel Dekker Inc., p. 149 - 157, 430 -432, New York and Basel 1982.
52. Machetas P. and col., Int. J. Pharm., 36 (1): 73 - 79 (1987).
53. Mackay A. and col., Postgrad. Med. J., 55: 409 - 410 (1979).
54. Mamotenko V. N. and col., Farmatsiya (Moscow), 36 (6): 24 - 28 (19870).

55. Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty - Seventh Ed., p. 278 - 281, London The Pharm. Press., 1977.
56. Martin Eric W., Hazards of Medication. J. B., Lippincott Co., p. 14, Philadelphia and Toronto 1978.
57. Maturu P. K. and col., J. Pharm. Sci., 75 (12): 1205 - 1206 (1986).
58. Moeller H., Theophylline Other Methylxanthines Proc. Int. Symp., 4th., (Pub. 1982): 21 - 29 (19810).
59. Moldenhauer H. and col., Ger. (East) DD 232, 818 (Cl. A 61 K9) 12, Feb. 1986., Appl 271, 732, 27. Dec. 1984.
60. Moller H. and col., Pharm. Ind., 44 (10): 1065 - 1071 (1982).
61. Monks T. J. and col., J. Pharm. Pharmacol., 33: 93 (1981).
62. Notari R. E., Biopharmaceutics and Clinical Pharmacokinetics an Introduction., Third Ed., p. 152 - 1162, 1980.
63. Ogilvie RI., Pharmacokinet., 3: 267 (1978).
64. Ohmori N., and col., Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 24 (3): 148 - 152 (1986).
65. Ohmori N., and col., Int. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 24 (4): 196 - 201 (1986).
66. Park G. D. and col., Am. J. Medicine., 74: 961 - 966 (1983).
67. Regazzi MB., and col., Minerva Med., 76 (13): 641 - 645 (1985).
68. Remington, Farmacia, Vol. I, II., 17a Ed., p. 1195, 1196, 2229, 2240 - 2254., Ed. Médica Panamericana., Mex. 1987.
69. Remington's., Pharmaceutical Sciences., 17a Ed., p. 872., Mack Publishing Co. 1988.
70. Salem H. and Jackson R., Ann. Allergy., 32 (4): 18 - 23 (1974).
71. Sánchez E. and col., Acta Pharm. Technol., 36 (1): 7 - 10 (1990).
72. Sansom L. N., Pharmacokinet., (Pub. 1982): 492 - 496 (1982).
73. Schack J. A. and col., J. Pharmacol. Therap., 9: 283 (1949).
74. Schuppan D. and col., J. Clin. Pharmacol. Ther. and Toxicol., 19 (5): 223 - 227 (1981).
75. Shan - Yang Lin. and col., J. Pharm. Sci., 79 (4): 326 - 330 (1990).
76. Simons K. J. and col., J. Pharm. Sci., 71 (5): 505 - 511 (1982).
77. Spangler DL. and col., Ann. Allergy., 40: 6 (1978).
78. Specifications for The Quality Control of Pharmaceutical Preparations. 2a Ed. of The International Pharmacopoeia. p. 28 - 30, 1967.
79. Stanley R. and col., Am. J. Medicine., 86: 733 - 734 (1989).
80. Sybrecht G. W., Asthma - Ther. Theophyllin Optim. Blutspiegel - Bestimm.

- Arbeitsgespräch., (Pub. 1980): 108 - 121 (1979).
81. Takaaki H. and col., *Byoin Yakugaku.*, 6 (4): 263 - 267 (1981).
  82. Takenaka H. and col., *J. Pharm. Sci.*, 71 (8): 914 - 919 (1982).
  83. Thakker K. D. and Talero M. M., Drug Research and Testing Laboratory. The U. S. Pharmacopoeial Convention, Inc., Rockville, MD.
  84. The British Pharmacopoeia. Her Majesty's Stationery Office. University Printing House, Cambridge, p. 28, 731, England 1980.
  85. The Merck Index., Tenth Edition., Published Merck and Co. Inc. U. S. A., p. 69, 470, 1983.
  86. The Pharmaceutical Codex., Eleventh Edition., p. 30, 31., London The Pharm. Press, 1979.
  87. Tse F. L. S. and col., *J. Pharm. Sci.*, 70 (4): 395 - 399 (1981).
  88. Tse F. L. S. and Szeto D. W., *J. Pharm. Sci.*, 71 (11): 1301 - 1303 (1982).
  89. Tukker J. J. and col., *Proc. Eur. Congr. Biopharm. Pharmacokinet.*, 3rd, 1: 321 - 330 (1987).
  90. Upton R. A. and col., *J. Pharmacokint. Biopharm.*, 8 (2): 131- 149, 151 - 164 (1980).
  91. USP XXII., The National Formulary p. 31 - 33, 67, 70, 1578 - 1580, 1990.
  92. Vashi Vijay I. and Meyer M. C., *J. Pharm. Sci.*, 77 (9): 760 - 768 (1988).
  93. Weinberger M. and col., *New Engl. J. Med.*, 299: 852 (1978).
  94. Weinberger M., *Pharmacother.*, 4: 181 - 199 (1984).
  95. Zarowitz B. J. and col., *Drug. Intell. Clin. Pharm.*, 20: 708 - 713 (1986).
  96. Zuidema J., Ph. D. Thesis, University of Amsterdam (1978).