

Desarrollo de un comprimido de teofilina de liberación controlada. Evaluación "in vitro" e "in vivo"

R. PEZOA

Dpto. de Farmacia. Facultad de Química. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago.- Chile.

M.N. GAI, C. GUTIERREZ y A. ARANCIBIA

Laboratorio de Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas.- Universidad de Chile.

RESUMEN

Se desarrollaron tres formulaciones (F_1 , F_2 y F_3) de Teofilina de 300 mg de liberación controlada, en forma de comprimidos obtenidos por vía húmeda, utilizando las resinas acrílicas Eudragit S199^R y Eudragit RSPM^R.

Las tres formulaciones fueron evaluadas comparativamente con una formulación (F_0) desarrollada previamente en nuestro laboratorio mediante estudios "in vitro" e "in vivo", con el objeto de optimizar la biodisponibilidad de la formulación F_0 .

Los estudios de disolución mostraron que las tres formulaciones presentaron cinéticas de disolución aparentes de orden cero. Sin embargo, la formulación F_3 presentó las mejores características de disolución comparadas con las formulaciones F_1 y F_2 .

Se realizó un estudio de biodisponibilidad comparativo, mediante un diseño cruzado en 6 voluntarios sanos, los que recibieron un comprimido (F_3) o una cápsula de liberación controlada del mercado, cada 12 horas durante siete días.

Los resultados demostraron que no hay diferencias estadísticamente significativas entre las concentraciones plasmáticas máximas, las áreas bajo la curva entre 0-12 y 0 y 24 horas y la vida media de eliminación aparente de ambos preparados.

Palabras claves: Teofilina.- Comprimido.- Liberación controlada.- Diseño.- Evaluación.

SUMMARY

Development of a controlled-released theophylline tablet. Evaluation "in vitro" and "in vivo"

Three different formulations (F_1 , F_2 and F_3) of a 300 mg controlled-release theophylline were developed as tablets prepared by wet granulations using the acrylic resins Eudragit S100^R and Eudragit RSPM^R. The tablets were compared with a formulation previously developed in our laboratory (F_0), using "in vitro" and "in vivo" tests in order to optimize its bioavailability. F_1 , F_2 and F_3 formulations followed an apparent zero order dissolution kinetics. However the F_3 formulation exhibited the best dissolution characteristics comparatively with F_1 and F_2 .

The "in vivo" comparison was performed in a cross over fashion participating six healthy volunteers which received one tablet (F_3) or a marketed slow-release capsule every 12 hours during seven days.

The results showed that there were no statistically significant differences in Areas under the curve of plasmatic concentration of theophylline vs time (AUC_{0-12} , AUC_{0-24}) C_{max} and the apparent elimination half life ($t_{1/2}$).

Key words: Theophylline.- Tablet.- Controlled release.- Desing.- Evaluation.

INTRODUCCIÓN

La teofilina es un fármaco que tiene una gran aplicación en el tratamiento del asma bronquial, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en apnea en niños de pretérmino (1). Requiere un manejo clínico cuidadoso debido a los problemas potenciales derivados de la modificación de las concentraciones plasmáticas bajo la influencia de innumerables factores (1-7).

El empleo de teofilina para el tratamiento del asma crónica, requiere un ajuste óptimo de la concentración plasmática entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$, rango en el cual se obtiene el máximo efecto broncodilatador y las mínimas reacciones adversas (8).

Los tratamientos con productos de liberación rápida resultan poco efectivos, puesto que requieren de dosis de mantenimiento cada 4 a 6 horas, con el objeto de mantener concentraciones plasmáticas dentro de los márgenes terapéuticos. Por estos motivos, es de mucha utilidad el desarrollo de preparados de teofilina de liberación controlada, que permitan disminuir las fluctuaciones del nivel plasmático y aumentar el intervalo de dosificación manteniendo las concentraciones del fármaco dentro de los límites apropiados (9,10).

El presente trabajo se plantea como objetivo fundamental desarrollar un comprimido en base a resinas acrílicas que presente

características de liberación del fármaco de orden cero y que mantenga concentraciones plasmáticas entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$ durante el intervalo de dosificación. Se pretende desarrollar una tecnología sencilla, económica y factible de ser asimilada por la industria farmacéutica nacional.

MATERIALES Y MÉTODOS

1. Fabricación de los comprimidos.

1.1 Materias primas

Teofilina anhidra calidad USP; Aerosil calidad USP; Estearato de magnesio calidad USP; Avicel pH 101 calidad USP; lactosa spray dried calidad USP; Etanol p.a. Merck; Resinas acrílicas, Eudragit S100 (M.R.)* y Eudragit RSPM (M.R.)*.

1.2 Equipos

Tamices: Prufsich ASTM - Nr Maschen weite; Vibrador Retac 30; Agitador Yanke & Kunkel K.G.; Tableteadora excéntrica Hanseat nº 128 E.J. Hanburg y Cuños planos de 1,1 cm.

1.3 Fabricación

Se fabricaron por vía húmeda, tres formulaciones diferentes de comprimidos (F_1 , F_2 y F_3), empleando como agente aglutinante soluciones de Eudragit S 100 en etanol de acuerdo a la tecnología descrita en un trabajo anterior desarrollado en nuestro laboratorio (11).

Las formulaciones (F) fueron las siguientes:

Componente (mg)	F_1	F_2	F_3
Teofilina	300	300	300
Avicel pH 101	20	20	20
Lactosa Spray Dried	20	20	20
Eudragit S 100	9 %	7 %	9 %
Eudragit RSPM	80	80	60
Estereato de Magnesio	1 %	1 %	1 %
Aerosil	0,5	0,5	0,5

*Gentilmente proporcionadas por Rohm Pharma (Alemania)

Para determinar el peso final de los comprimidos se cuantificó la concentración de Teofilina en los granulados base y en las mezclas finales de polvo utilizadas para el proceso de compresión.

1.4 Pruebas de controles físicos y químicos

Dureza: Se determinó mediante un Durómetro Erweka tipo TBT/S Vertical.

Friabilidad: Se pesaron en forma exacta, alrededor de 10 g de comprimidos los que fueron sometidos al test durante 4 minutos a 25 rpm, en un friabilómetro Roche Jel S. Engelsman A.G.

Peso promedio y variación de peso de los comprimidos: Se llevaron a cabo de acuerdo a las especificaciones de la USP XXI.

Análisis granulométrico: La granulometría de las mezclas finales de polvos de las distintas formulaciones se determinó por tamizado.

1.5 Valoración de los granulados base y las mezclas finales de polvo.

Se pesó una alícuota del granulado (o de la mezcla de polvos) equivalente a 100 mg de Teofilina y se disolvió en medio intestinal artificial sin enzimas. Esta solución se mantuvo durante una hora a 50° C y agitación constante. Luego se enrasó a 100 ml, se filtró y se cuantificó espectrofotométricamente a 272,5 nm, empleando fluido intestinal artificial sin enzimas como blanco.

1.6 Valoración de los comprimidos

Se pesaron 20 comprimidos y se molieron en un mortero hasta obtener una mezcla homogénea. Enseguida se procedió de la misma forma que la descrita en el punto anterior.

2. Estudios "in vitro"

2.1 Materiales y Equipos

- Equipo para prueba de disolución Hanson Research, modelo 72 RL con calefactor, modelo 6460.
- Espectrofotómetro UV visible Carl Zeiss. Modelo PMQ II;
- Medio intestinal artificial T.S. sin enzimas USP.
- Medio gástrico artificial T.S. sin enzimas USP.

2.2 Metodología

Existen métodos de Farmacopea para realizar estudios de disolución de Teofilina en formas farmacéuticas sólidas (12). En la literatura se describen métodos que incluyen el uso de medios de disolución a diferentes pH (13-15).

En este estudio, con el objeto de tener resultados comparativos, se empleó el método desarrollado anteriormente en nuestro laboratorio (11). Este consistió en estudiar la cinética de disolución de la Teofilina desde los comprimidos a dos pH diferentes: medio gástrico e intestinal artificiales.

Se trabajó en las condiciones experimentales establecidas en la prueba de disolución de la USP XXII, método II a 100 rpm y a una temperatura de $37 \pm 0,5^\circ \text{C}$.

Los comprimidos permanecieron la primera hora en el medio gástrico y las 6 horas restantes en medio intestinal simulado sin enzimas. Se tomaron muestras a las 5, 10, 15, 30, 60 y 90 minutos, 2, 3, 4, 5, 6 y 7 horas.

Las alícuotas se filtraron inmediatamente para separar las partículas provenientes de la desintegración. Posteriormente se diluyeron y se cuantificaron por espectrofotometría UV a la longitud de onda de máxima absorción en cada uno de los medios.

Se confeccionaron dos curvas de calibrado, entre 0,4 a 1,4 mg/ml una en medio gástrico simulado USP, sin enzimas a 270 nm y la otra en medio intestinal simulado USP, sin enzimas a 272, 5 nm.

La curva obtenida en medio intestinal se empleó para cuantificar la cantidad de Teofilina presente en los granulados, las mezclas finales de polvo y los comprimidos.

La cantidad de Teofilina disuelta hasta la primera hora del estudio cinético se determinó a partir de la curva de calibración obtenida en medio ácido. La cantidad disuelta durante las 6 horas restantes se determinó a partir de la curva en medio intestinal.

3. Estudios "in vivo"

Se realizó un estudio preliminar "in vivo" en dos de los voluntarios que habían participado en las experiencias anteriores con Teofilina realizadas en nuestro laboratorio. Se les administró en forma cruzada los preparados F_1 y F_3 y se cuantificó la concentración de Teofilina plasmática alcanzada con ambos preparados en condición de equilibrio estable. Se siguió el mismo régimen de administración y la metodología que se describe más adelante.

A partir de los resultados "in vitro" y del estudio preliminar "in vivo", se escogió la formulación F_3 para la evaluación definitiva "in vivo". Este consistió en un estudio de biodisponibilidad comparativo de la formulación F_3 con el preparado innovador de Teofilina de liberación controlada de 300 mg del mercado nacional, consistente en una cápsula con microgránulos.

3.1 Diseño experimental

Se realizó un estudio cruzado con seis voluntarios sanos, de sexo masculino, no fumadores y sometidos a una dieta libre de metil xantinas.

Se administraron los productos en estudio, cada 12 horas, durante siete días con el objeto de lograr concentraciones plasmáticas del fármaco en estado estacionario.

Al séptimo día de tratamiento se cuantificaron los niveles plasmáticos de Teofilina inmediatamente después de la administración del respectivo producto. Ese día, los voluntarios se mantuvieron en ayunas hasta cuatro horas después de administrada la última dosis, ingiriendo luego una dieta liviana y estandarizada.

Se extrajeron muestras de sangre desde la vena antecubital mediante una mariposa (Scalp Vein), las que se recibieron en tubos heparinizados y se mantuvieron en refrigeración hasta el momento de ser centrifugadas para separar el plasma, el cual fue congelado a -20°C hasta el momento de su valoración. Los tiempos de muestreo fueron 0, 3, 4, 6, 8, 10, 12 y 24 horas después de administrada la última dosis.

Durante todo el período de muestreo los voluntarios estuvieron en condiciones de reposo moderado.

3.2 Metodología analítica

La cuantificación de Teofilina en plasma se realizó por cromatografía líquida de alta resolución en fase reversa, cuyas condiciones experimentales fueron las siguientes:

- Columna: Lichrosorb RP 18 (15 cm de longitud y partículas de relleno de $10\ \mu\text{m}$).
- Precolumna: Lichrosorb. RP 18 (3 cm de longitud y partículas de $10\ \mu\text{m}$).
- Fase móvil: solución al 20% de metanol en buffer fosfato potásico monobásico de 20 mM, con un pH aproximado a 5.
- Velocidad de flujo: 1,5 ml/minuto Detector de absorbancia UV a una longitud de onda de 254 nm.
- Estándar interno: 8-cloroteofilina 1 mg/ml
- Velocidad del papel: 0,25 cm/min.
- Límite de sensibilidad del método: 0,05 $\mu\text{g/ml}$.

Materiales y equipos

Cromatógrafo Waters Model 510 Millipore; Detector de absorbancia UV Waters Associates Model 441; pH metro Beckman modelo Zeromatic 96; Papel filtro Whatman 1 PS; Heparina Organon^{MR}; Teofilina calidad USP; 8-cloroteofilina calidad USP; metanol calidad HPLC Merck; fosfato de potasio monobásico p.a. Merck; isopropanol y cloroformo p.a. Merck.

Curva de Calibración

Se preparó a partir de plasma libre de metil xantinas obtenido de voluntarios sanos sometidos durante una semana a una dieta estricta exenta de té, café, coca cola, mate, etc. Este plasma se adicionó a soluciones normalizadas de Teofilina en agua bidestilada para obtener concentraciones de 2, 4, 6, 8, 12 y 20 $\mu\text{g/ml}$, en la curva de calibración. A estas soluciones plasmáticas se les agregó la solución de 8 cloroteofilina empleada como estándar interno, con el objeto de controlar la eficiencia de la extracción.

Extracción de la Teofilina desde el plasma

En la literatura se describen varios métodos para extraer y cuantificar la Teofilina en el plasma, los que sirvieron de base para el método empleado en este trabajo (16, 17).

Se vertió en un tubo de ensayo 0,2 ml de plasma; 0,2 ml de solución de 8 cloroteofilina (1 mg/ 100 ml de agua bidestilada) y una gota de HCl 1 M para ajustar a pH 2-3. Luego se adicionaron 3 ml de una mezcla de isopropanol en cloroformo al 10%. Enseguida las muestras se agitaron por 20 minutos en un rotatorque y se centrifugaron durante 5 minutos a 1500 g. Se separó el sobrenadante y se filtró a través de papel filtro Whatman 1 PS.

Se evaporaron 2,8 ml de filtrado orgánico, en baño maría a 50° C en corriente de nitrógeno.

Cada uno de los residuos secos se disolvió en 0,2 ml de la fase móvil, inyectándose 20 μl al cromatógrafo.

3.3 Métodos farmacocinéticos

Los datos de concentración plasmática de Teofilina en el tiempo fueron analizados de acuerdo a los métodos farmacocinéticos clásicos. Se determinó el área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo (ABC), la vida media de eliminación a partir de las 8 horas después de administrar la última dosis ($t_{1/2}$), concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) y concentraciones iniciales y finales en el intervalo de dosificación.

3.4 Métodos estadísticos

Se empleó la prueba de Test de Student para datos pareados (18).

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Las curvas de calibración obtenidas en este trabajo presentaron los siguientes coeficientes de regresión lineal: 0,9999 y 0,9990 para medio gástrico artificial simulado sin enzimas y medio intestinal artificial simulado sin enzimas, respectivamente y 0,994 para la curva de calibración empleada en la determinación de los niveles plasmáticos.

En la tabla I aparecen los resultados de las pruebas de Control Físico y Químico realizados a los comprimidos. Ellos indican que las tres formulaciones cumplen con los requisitos establecidos en la Farmacopea Norteamericana (USP XXII) en lo que se refiere a variación de peso, valoración del principio activo y peso promedio. En la misma tabla, se incluyen además los valores de friabilidad y dureza. La friabilidad varía de 0,039 a 0,05% y se encuentra dentro de los límites establecidos como requisitos tecnológicos de buena manufactura (19).

TABLA I

Características de los comprimidos de Teofilina de 300 mg formulados en base a resinas acrílicas

CARACTERÍSTICA	FORMULACIONES		
	F ₁	F ₂	F ₃
Dureza (kg)	10-11	7-8	10-11
Friabilidad	0,039%	0,043%	0,05%
Uniformidad de dosis unitaria	Cumple especificaciones de USP XXII	Cumple especificaciones de USP XXII	Cumple especificaciones de USP XXII
Peso promedio ± desviación estándar	412,2 ± 1,4	410,6 ± 2,6	396,0 ± 1,3
Valoración	99%	98%	102%

Para las formulaciones F_1 y F_3 se encuentran valores de dureza elevados y semejantes. La formulación F_2 presenta menores valores de dureza, probablemente atribuibles al menor porcentaje de solución de Eudragit S100 empleada como agente aglutinante.

El comprimido de Teofilina desarrollado en el trabajo anterior (F_0), (11) presenta un 85,73% de fármaco disuelto a las 7 horas del estudio lo que se traduce en un problema de biodisponibilidad. En este trabajo se diseñaron los comprimidos F_1 , F_2 y F_3 , con el objeto de superar este inconveniente.

En la tabla II aparecen los porcentajes promedio de Teofilina disueltos (% D) a partir de seis comprimidos de cada una de las formulaciones en estudio. También se presentan los valores de desviación estándar (D.S) y coeficientes de variación (C.V.) para cada tiempo de muestreo.

De los valores de porcentaje de fármaco disuelto se pudo establecer que aparentemente, todas las formulaciones presentan cinética de disolución de la Teofilina de orden cero.

TABLA II

Porcentaje de Teofilina disuelta (% D) a partir de las tres formulaciones (F_1 , F_2 , F_3) a los tiempos de muestreo indicados. Cada valor es el promedio de seis determinaciones. Se incluye la desviación estándar (D.S.) y el coeficiente de variación (C.V.)

Tiempo	F_1			F_2			F_3		
	%D	D.S.	C.V.	%D	D.S.	C.V.	%D	D.S.	C.V.
0,083	3,8	0,23	7,3	2,14	0,09	4,5	5,3	0,29	5,5
0,167	5,5	0,26	4,5	4,0	0,11	2,9	6,2	0,3	4,9
0,25	7,3	0,54	7,3	5,4	0,22	4,2	7,5	0,41	5,5
0,5	10,8	0,58	5,4	9,4	0,47	5,0	11,0	0,91	8,3
1,0	16,7	0,61	3,6	14,1	0,65	4,6	16,3	0,65	3,9
1,5	29,6	1,15	3,8	23,6	0,84	3,6	29,5	1,46	4,9
2,0	42,9	1,52	3,6	32,8	0,88	2,7	41,9	1,17	2,7
3,0	57,3	1,49	2,6	44,8	1,57	3,5	61,1	1,66	2,7
4,0	73,4	1,61	2,2	59,0	1,60	2,7	77,3	1,33	1,7
5,0	80,8	2,54	3,1	61,1	1,56	2,5	86,1	1,39	1,6
6,0	88,9	3,2	3,6	71,6	2,10	3,0	94,8	2,50	2,7
7,0	91,3	1,90	2,1	82,8	2,70	3,3	99,15	1,31	1,3

Comparando las cantidades de Teofilina disuelta a las siete horas de muestreo, es posible establecer que la formulación F_3 presenta la mayor cantidad disuelta y F_2 la menor. Ello indica que la disminución de la concentración de la solución aglutinante en F_2 respecto de la formulación F_0 , no logra aumentar la cantidad total de Teofilina disuelta a las siete horas. Por el contrario, la disminución de la concentración de Eudragit RSPM, empleada en la formulación F_3 , se traduce en un aumento importante en la cantidad de Teofilina disuelta a las siete horas, alcanzando un valor cercano al 100% de fármaco disuelto.

Otro hecho interesante de señalar es la escasa variación en la cantidad de fármaco disuelto comprimido a comprimido, a los diferentes tiempos de muestreo, como se desprende de los valores de coeficiente de variación. Esta característica es importante por cuanto asegura una uniformidad en la cinética de entrega del fármaco, desde las distintas formulaciones.

A partir de los resultados "in vitro" se seleccionaron las formulaciones F_1 y F_3 para realizar el estudio preliminar "in vivo". Los resultados obtenidos, mostraron que con ambas formulaciones se logran niveles plasmáticos mayores que los alcanzados con la formulación original F_0 , siendo mayores los niveles encontrados con la Formulación F_3 , logrando concentraciones dentro del margen terapéutico del fármaco. Por este motivo se seleccionó la formulación F_3 para realizar el estudio definitivo de la evaluación comparativo "in vivo".

En la tabla III aparecen las concentraciones plasmáticas promedio de Teofilina de 6 voluntarios, luego de la administración de los comprimidos de 300 mg (F_3) formulados en este trabajo y de cápsulas Retard de igual dosificación. Los resultados muestran que existe cierta variabilidad interindividual de las concentraciones plasmáticas de Teofilina.

En la figura 1, aparecen los perfiles de concentración plasmáticas versus tiempo para los dos preparados en estudio. Se observa que con ambos preparados se alcanzaron concentraciones máximas semejantes: 14,0 y 13,2 $\mu\text{g/ml}$ para comprimidos y cápsulas respectivamente, las que no presentaron diferencias estadísticamente significativas para una probabilidad de 0,05.

TABLA III

Concentración plasmática de Teofilina promedio en 6 voluntarios sanos, después de un pretratamiento durante seis días, cada doce horas con una cápsula retard de 300 mg de Teofilina y un comprimido de liberación controlada de 300 mg, formulado con resinas acrílicas. Se incluyen además los valores de desviación estándar y coeficiente de variación.

Tiempo	Concent. plasmática (µg/ml)		Desviación estándar		Coeficiente de Variación	
	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula	Comprimido	Cápsula
0	11,9	10,2	1,5	1,3	12,9	13,5
3	12,2	11,2	1,6	1,8	13,2	16,0
4	12,5	13,2	2,0	1,9	16,5	14,8
6	13,3	12,1	2,1	2,0	16,4	16,8
8	12,2	11,5	2,5	2,2	20,2	19,5
10	11,5	10,8	2,3	1,6	19,9	15,2
12	10,5	10,2	1,8	1,9	17,3	19,0
24	6,4	6,0	1,2	0,9	17,1	15,5

También es posible visualizar que existen diferencias significativas en la velocidad de absorción, puesto que la concentración máxima promedio se logra a las cuatro horas con las cápsulas y a las 6 horas con los comprimidos.

Otro hecho interesante de destacar, a partir del perfil de la figura 1, es que se observa una diferencia en la concentración inicial de Teofilina para ambos preparados que resultó ser estadísticamente significativa, siendo de 12 µg/ml para el comprimido diseñado y 10,2 µg/ml para la cápsula. Al término del intervalo de dosis (12 horas) las concentraciones plasmáticas obtenidas con ambos preparados no mostraron diferencias significativas siendo 10,52 µg/ml para el comprimido y 10,3 µg/ml para la cápsula.

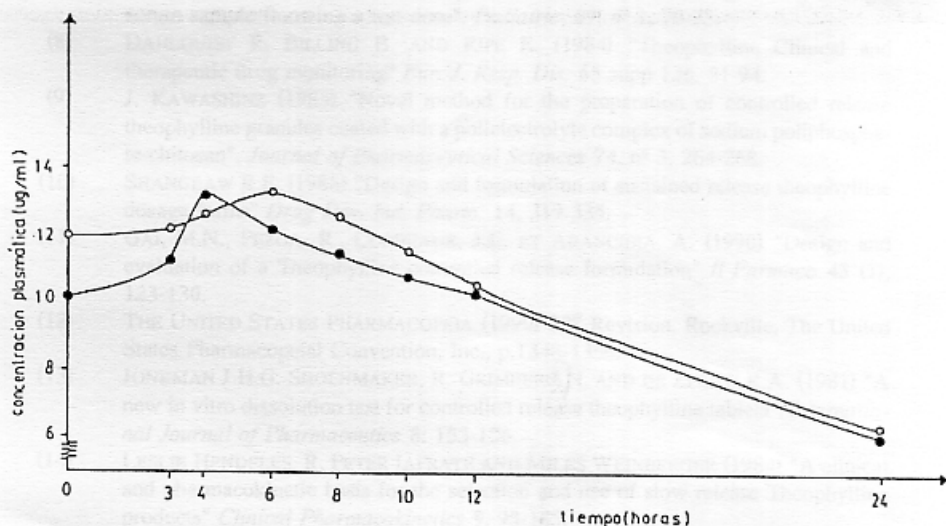


Figura 1.- Perfiles de concentración plasmática promedio de Teofilina versus tiempo en 6 voluntarios sanos luego de la administración de 300 mg del fármaco cada 12 horas durante 6 días. (●: cápsulas retard; ○: comprimidos de liberación controlada en matriz acrílica).

Las concentraciones plasmáticas a las 24 horas del estudio tampoco mostraron diferencias significativas siendo de $6,41 \mu\text{g/ml}$ para los comprimidos y $6,08 \mu\text{g/ml}$ para las cápsulas. Las vidas medias aparentes de eliminación, calculadas a partir de las 8 horas después de la última administración, resultaron ser iguales, obteniéndose un valor de 16,9 horas tanto para los comprimidos como para las cápsulas.

En la tabla IV aparecen los valores de área bajo la curva de concentración plasmática versus tiempo para los intervalos 0-12 y 0-24 horas, para las dos formulaciones en estudio. De estos resultados es posible establecer que éstas son un poco mayores para el comprimido que para las cápsulas, en los intervalos estudiados. Sin embargo, no mostraron diferencias estadísticamente significativas, para una probabilidad de 0,05.

TABLA IV

Áreas bajo la curva (ABC) de concentraciones plasmáticas promedios versus tiempo, de 6 voluntarios, en los intervalos señalados para un comprimido de acción sostenida de 300 mg de teofilina, formulados con matrices acrílicas y una cápsula retard de 300 mg de teofilina.

Intervalo de tiempo	Forma Farmacéutica	ABC	D.S.	C.V.
0 a 12 H	Comprimido	159,0	21,3	13,4
	Cápsula	150,8	26,0	17,3
0 a 24 H	Comprimido	260,6	38,4	14,7
	Cápsula	249,0	36,9	14,8

En resumen, se puede concluir que el empleo de resinas acrílicas puede considerarse un buen medio para obtener comprimidos de liberación controlada de Teofilina, que produzcan niveles de concentración plasmática dentro del margen terapéutico, con una adecuada biodisponibilidad.

AGRADECIMIENTO

Este trabajo se ha llevado a cabo mediante el grant nº 1279/88 de Fondecyt, Chile.

BIBLIOGRAFIA

- (1) SERA JUDDIN AND JAROWSKI (1985). "Effect of diffusion layer and solubility on the dissolution rate of Pharmaceutical acids and their sodium salts III: Salicylic acid, theophylline and benzoic acid". *Journal of pharmaceutical Sciences* 74 (2).
- (2) RICHARD J. CREFOR (1983). "Dose-Dependent Theophylline elimination in an adult-Drug". *Intelligence and Clinical Pharmacy* 17: 202-204.
- (3) D.L. SPANGER (1978). "Theophylline bioavailability following oral administration of six sustained release preparations". *Annals of Allergy*, 40: 6-11.
- (4) MILES WEINBERGER. (1978). "The relation of products formulation to absorption oral theophylline". *The New England Journal of Medicine*, 229 (16): 852-857.
- (5) J. ROHER, POWEL. (1977). "The influence of cigarette smoking and sex on theophylline disposition". *Review of respiratory disease*, 116: 17-23.

- (6) M. WEINBERGER, M.D. AND L. HENDELES (1983) "Slow-Release Theophylline Rationales and basis for products selection". *The New England Journal of Medicine* 308 (13).
- (7) G.G. SHAPIRO (1983). "Individualization of theophylline dosage using a single serum sample following a test dose". *Pediatric*, 69, n° 1, 70-73.
- (8) DAHLQUIST R. BILLING B. AND RIPE E. (1984) "Theophylline Clinical and therapeutic drug monitoring" *Eur. J. Resp. Dis.* 65 supp 136, 81-94.
- (9) J. KAWASHINZ (1985) "Novel method for the preparation of controlled release theophylline granules coated with a polyelectrolyte complex of sodium polyphosphate-chitosan". *Journal of Pharmaceutical Sciences* 74, n° 3, 264-268.
- (10) SHANGRAW R.F. (1988) "Design and formulation of sustained release theophylline dosage forms" *Drug Dev. Ind. Pharm.* 14, 319-335.
- (11) GAI, M.N., PEZOA, R., CORBEAUX, J.C. ET ARANCIBIA, A. (1990) "Design and evaluation of a Theophylline controlled release formulation" *Il Farmaco* 45 (1), 123-130.
- (12) THE UNITED STATES PHARMACOPEIA (1990) 22th Revision, Rockville, The United States Pharmacopeial Convention, Inc., p.1348-1350.
- (13) JONKMAN J.H.G. SHOENMAKER, R. GRIMBERG N. AND DE ZEEUW R.A. (1981) "A new in vitro dissolution test for controlled release theophylline tablets". *International Journal of Pharmaceutics* 8: 153-156.
- (14) LESLIE HENDELES, R. PETER IAFRATE AND MILES WEINBERGER (1984) "A clinical and pharmacokinetic basis for the selection and use of slow release Theophylline products" *Clinical Pharmacokinetics* 9, 95-135.
- (15) PARIS, L. ET STAMM. (1986) "Etude de l'influence de la composition du milieu sur la dissolution "in vitro" de Theophyllines a action prolongée". *Sciences Techniques et Pratiques Pharmaceutiques*. 13: 110-115.
- (16) R. SOTO-OTERO ET AL. (1985) "High performance liquid chromatographic procedure for the simultaneous determination of theophylline, caffeine and phenobarbital on neonates" *J. Clin. Chem. Biochem.* 23:303-306.
- (17) GOSHERN AND HENSVARK. (1985) "Two High-Performance liquid chromatographic methods for quantitation of theophylline in plasma" *Journal of Chromatography* 343, 359-367.
- (18) CHING CHIEN LI. (1983) *Introducción a la Estadística Experimental*. Ediciones Omega. Barcelona. pág. 442.
- (19) L. LACHMANN, H. LIEBERMAN Y J. KANIG (1986) "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy" Third Edition, Lea and Febiger, Philadelphia, 297-299.

- (4) TAGUCHI, V.Y.COTTON, M.L. YATES, C.H., MILLAR, J.F.(1981) *J. Pharm Sci.* 70:64.
- (5) ALI, S.L.(1976) *J. Chromatograp.* 126:651.
- (6) GILPIN, R.K., GAUDET, M.H. (1982) *J. Chromatograp.* 248: 160.

Key words: Theophylline, Tablet - Controlled release - Design - Evaluation.

INTRODUCCIÓN

La teofilina es un fármaco que tiene una gran aplicación en el tratamiento del asma bronquial, en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en apnea en niños de prematuro (1). Requiere un manejo clínico cuidadoso debido a los problemas potenciales derivados de la modificación de las características farmacológicas bajo la influencia de innumerables factores (2,3).

El empleo de teofilina para el tratamiento del asma crónica requiere un nivel óptimo de la concentración plasmática entre 10 y 20 $\mu\text{g/ml}$, rango en el cual se obtiene el máximo efecto broncodilatador y las mínimas toxicidades adversas (4).

Los tratamientos con productos de liberación rápida resultan poco efectivos, puesto que requieren de dosis de mantenimiento cada 4 a 6 horas, con el objeto de mantener concentraciones plasmáticas dentro de los rangos terapéuticos. Por estos motivos, es de mucha utilidad el desarrollo de productos de teofilina de liberación controlada, que permitan disminuir la frecuencia de dosis de mantenimiento y asegurar el manejo de dosificación manteniendo las concentraciones del fármaco dentro de los límites apropiados (5,10).

El presente trabajo se plantea como objetivo fundamental desarrollar un comprimido en base a resinas acrílicas que presente