

COMUNICACION CORTA

BIOEQUIVALENCIA A DOSIS UNICA DE UN NUEVO GENERICO DE TEOFILINA DE ACCION SOSTENIDA EN PERROS BEAGLE

J. Contreras Roura, R. González Rivero, A. Suzarte,* E. Ontivero Wong** y M. López Bigñotte

Dpto. Química Analítica, *Dpto. Química Orgánica, **Dirección de Investigación y Desarrollo Tecnológico, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Avenida 25 y 158, Playa, Apartado Postal 6990, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 18 de junio de 1997.

La teofilina es uno de los fármacos más utilizados a nivel mundial en el tratamiento del asma bronquial, enfermedad que padece alrededor del 10% de la población cubana. Debido a su estrecho intervalo terapéutico (10-20 $\mu\text{g/mL}$) y a su alta velocidad de eliminación^{1,4} se han desarrollado y comercializado formulaciones de teofilina de acción sostenida^{2,3} que permiten una acción profiláctica y una disminución de la frecuencia de administración del medicamento. En este sentido, los autores desarrollaron una tableta de 100 mg de teofilina de acción sostenida para uso pediátrico. El objetivo de este trabajo fue realizar un estudio preliminar en perros Beagle para evaluar la biodisponibilidad-bioequivalencia a dosis única de este nuevo genérico.

Experimentación en perros

El estudio farmacocinético comparativo a dosis única se realizó en 10 perros Beagle machos de edad promedio 14 meses y un peso promedio de 15,74 kg. El diseño del experimento fue cruzado y la dosis administrada fue de 200 mg de teofilina [correspondiente a la formulación a evaluar (nuevo genérico) y a la formulación de referencia Slo-Bid Gyrocaps (Rhone-Poulenc Rorer, Francia)] por vía oral, en ayunas. Las muestras de sangre se obtuvieron a 0,1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12, 15, 18, 21 y 24 h posteriores a la administración del medicamento y el plasma se obtuvo por centrifugación y fue almacenado a -4°C hasta el momento de su análisis. Las determinaciones cuantitativas se realizaron por HPLC de fase reversa.

Procesamiento farmacocinético y análisis estadístico de los datos experimentales

La variación de la concentración plasmática de teofilina en el tiempo fue analizada por métodos no compartimentales para obtener los parámetros farmacocinéticos [concentración máxima ($C_{\text{máx.}}$), tiempo en alcanzar la $C_{\text{máx.}}$ ($t_{\text{máx.}}$) y el área bajo la curva (AUC)]. Estos parámetros fueron estimados mediante el programa BIOPHARM⁵ y el análisis estadístico se realizó mediante los programas BIOPHARM y STATISTIC (V. 4.5).⁶ Para evaluar si hubo diferencias significativas de los valores medios de $t_{\text{máx.}}$, se usó la prueba de Mann-Whitney y para la $C_{\text{máx.}}$ y AUC, se usó el método de las dos pruebas

Schurman de una cola con el empleo de los datos transformados logarítmicamente.

En la Tabla I se reportan las concentraciones plasmáticas medias de teofilina, así como los parámetros farmacocinéticos obtenidos para cada formulación de acción sostenida estudiada. En la figura 1 se reportan los perfiles plasmáticos promedio correspondientes a cada formulación.

Los resultados demostraron que el nuevo genérico desarrollado presenta similar biodisponibilidad con respecto a la formulación patrón Slo-Bid Gyrocaps. No se encontraron diferencias significativas en los parámetros farmacocinéticos ($C_{\text{máx.}}$, $t_{\text{máx.}}$ y AUC) obtenidos para cada formulación. Los resultados de la bioequivalencia para el nuevo genérico fueron de un 114 % (IC 90%: 99,6-118,4) para $C_{\text{máx.}}$ y del 98,6 % (IC 90%: 85,2-119,9) para AUC. Para el $t_{\text{máx.}}$ las diferencias no fueron significativas para unap=0, 24 (p>0, 05).

El nuevo genérico obtenido de teofilina de acción sostenida de 100 mg para uso pediátrico, resulta bioequivalente a la formulación Slo-Bid Gyrocaps, ya que la bioequivalencia para cada parámetro farmacocinético, está dentro del criterio de aceptación (80-125 %) que establece la Food and Drug Administration de los Estados Unidos para que dos genéricos sean bioequivalentes.^{7,8}

BIBLIOGRAFIA

1. Goodman A. and Gilman L. The Pharmacological Basis of Therapeutics, Chapter XXV. 8th Ed., Pergamon Press Inc., New York, 605-623, 1990.
2. Clark T. Use of Theophylline in Asthma, Chapter XIV, 336-358, 1984.
3. Fanta C.H. and Mac Faden E.R. The American Journal of Medicine, 79, Suppl. 6A, 1, 1985.
4. Canada A. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics, 14, 372, 1986.
5. Ontivero E. y Asén A. Sistema para la determinación de parámetros farmacocinéticos, biodisponibilidad y bioequivalencia. En: La Computación en la Ciencia, la Tecnología y el Medio Ambiente. Centro de Diseño Aplicado a la Computación. Memorias COMPAC '96, 35-41, 1996.
6. Statsoft, Inc., Tulsa, OK, USA, 1993.
7. Steijnmans V.W. Clin-Res-Regul-Aff., 10, 203, 1993.
8. Marzo A. Drug Research, 45, 109, 1995.

TABLA I
Concentración de teofilina y parámetros farmacocinéticos promedio
para cada formulación de acción sostenida estudiada

PE	GENÉRICO															
	Tiempo (h)													Parámetros farmacocinéticos		
	01	2	3	4	5	6	8	12	15	18	21	24	C _{máx.} (mg/mL)	t _{máx.} (h)	AUC [$\mu\text{g}/(\text{mL} \cdot \text{h})$]	
	Teofilina ($\mu\text{g}/\text{mL}$)															
\bar{X}	0,00	2,86	5,23	7,20	6,79	6,49	6,70	4,87	3,58	2,57	1,74	2,10	1,83	8,22	4,60	98,74
DE	0,00	0,98	1,21	2,99	1,17	1,03	1,69	0,94	0,81	0,56	0,45	0,69	1,05	2,68	1,17	10,78
CV	0,00	0,34	0,23	0,41	0,17	0,16	0,25	0,19	0,23	0,22	0,26	0,33	0,57	0,33	0,26	0,11
	SLO-BID GYROCAPS															
\bar{X}	0,00	2,67	5,59	5,80	6,08	5,93	6,19	6,06	4,20	3,48	2,75	2,50	1,81	6,94	5,40	101,97
DE	0,00	1,32	1,48	1,10	1,53	1,19	1,72	1,78	1,21	1,28	1,31	0,93	0,60	1,41	1,98	21,13
CV	0,00	0,49	0,26	0,19	0,25	0,20	0,28	0,29	0,29	0,37	0,48	0,37	0,33	0,20	0,38	0,21

PE Parámetros estadísticos.

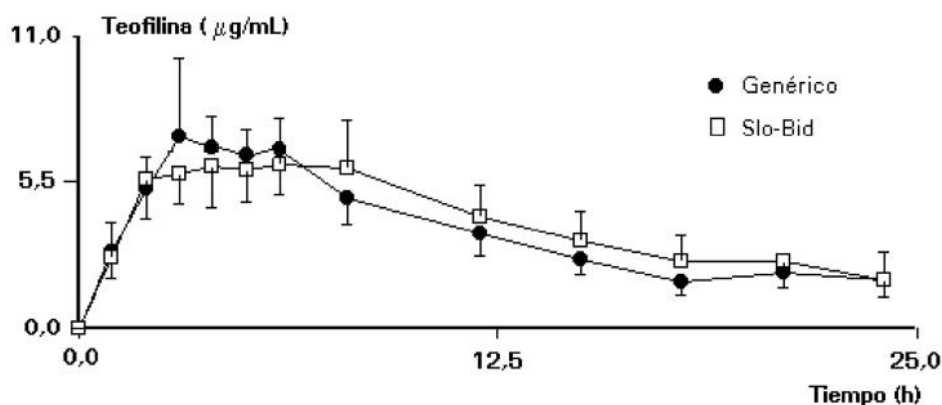


Fig. 1. Perfiles plasmáticos promedio (n = 10) correspondientes a cada formulación estudiada.