

Perfiles de disolución *in vitro* de una formulación de teofilina de acción sostenida

Gerardo D. Iglesias, Carlos Hernández, Rafael León, Mayda Echevarría, Guillermo Jordán y Néstor Pérez.

Dirección de Química, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Apartado Postal 6414, Ciudad de La Habana, Cuba.

Recibido: 2 de noviembre de 1999. Aceptado: 16 de agosto del 2000.

Palabras clave: teofilina, acción sostenida, disolución *in vitro*.
Key words: theophylline, sustained release, *in vitro* dissolution.

RESUMEN. La teofilina continúa siendo un medicamento de primera línea para la terapia del asma crónica y en casos de ataque agudo, tanto en niños como en adultos. El uso moderno de la teofilina se basa en el establecimiento de concentraciones séricas estables dentro de su intervalo terapéutico más aceptado que es entre 10 y 20 mg/L. Esto requiere adecuada dosificación, control y observación clínica del paciente, así como el chequeo de su concentración en sangre al inicio y durante el tratamiento. El empleo de formulaciones de acción sostenida disminuye el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas, mantiene valores estables en sangre durante todo el intervalo de dosificación y disminuye el número de dosis a ingerir, lo que hace más confiable y asequible el tratamiento. Se realizó un estudio *in vitro* de los perfiles de disolución de una formulación de teofilina de acción sostenida desarrollada en Cuba (TEOCEN-200). Se evaluaron las tabletas de tres lotes industriales diferentes y se compararon sus perfiles de disolución con los de dos formulaciones de reconocido prestigio internacional (THEODUR-Key Pharmaceuticals y SOMOPHYLLIN-Fisons), encontrándose que el perfil de disolución del TEOCEN-200 era prácticamente idéntico al de las cápsulas de SOMOPHYLLIN por lo que presenta muy buenas características potenciales como medicamento de acción sostenida para el tratamiento del asma bronquial. Además, se estudió la estabilidad de los perfiles de liberación de dicha formulación y se encontró que no experimenta variaciones estadísticamente significativas durante su almacenamiento en envases de celofán durante 4 años a temperatura ambiente.

ABSTRACT. Theophylline is still a first line drug for the therapy of chronic asthma and in cases of acute attack in children as well as in adults. Nowadays, the clinical use of theophylline is focused to maintain stable seric concentrations of the drug within the most accepted therapeutic range (10 to 20 mg/L). The use of sustained release formulations diminishes the risk of attaining toxic concentrations, maintaining stable levels in blood during the whole dosage interval and diminishes the number of doses to take, which makes the treatment more reliable and affordable. In this paper an *in vitro* study of the dissolution profiles of a new sustained release formulation developed in Cuba (TEOCEN-200) was carried out. Tablets from three different industrial lots were evaluated and their dissolution profiles were compared to those of two foreign formulations with international prestige (THEODUR-Key Pharmaceuticals and SOMOPHYLLIN-Fisons). It was found that the dissolution profile of TEOCEN-200 was practically identical to that of SOMOPHYLLIN capsules and presents very good potential characteristics as a sustained release formulation for the treatment of bronchial asthma. The stability of the dissolution profiles of this formulation was also studied, and it was also found that this profile didn't suffer statistically significant modifications during the storage of these tablets for a period of 4 years in cellophane at room temperature.

INTRODUCCION

La teofilina, introducida en 1937 en el tratamiento del asma por su efecto broncodilatador, continúa siendo un medicamento de primera línea para la terapia del asma crónica¹⁻⁸ y en casos de ataque agudo⁹ tanto en niños como en adultos. El mayor uso actual de la teofilina en Estados Unidos y Europa es en la terapia de mantenimiento del asma crónica.^{1-8,10}

El uso moderno de la teofilina se basa en el establecimiento de concentraciones séricas estables dentro de su intervalo terapéutico más aceptado que es entre 10 y 20 mg/L.^{1,3,11-14} Esto requiere adecuada dosificación, control y observación clínica del paciente, así como el chequeo de su concentración en sangre al inicio y durante el tratamiento.

La teofilina en inyección intravenosa, en forma de tabletas de liberación rápida, o en soluciones orales o rectales, es apropiada para el inicio de la terapia en ataque agudo de asma, mientras que las formulaciones de acción sostenida o liberación controlada ofrecen ventajas para el ulterior tratamiento y el control del asma crónica.^{15,16} Se ha reportado que los supositorios experimentan una absorción errática e incompleta en muchos casos, siendo causa de gran número de reportes de toxicidad.^{17,18}

La eficacia de este fármaco para controlar los síntomas de obstrucción reversible de las vías respiratorias está bien establecida. Numero-

Los estudios han demostrado que elimina los signos y síntomas del asma crónica, reduce la necesidad de medicaciones de urgencia y el empleo de esteroides.^{5,19-21}

El uso de formulaciones de acción sostenida disminuye el riesgo de alcanzar concentraciones tóxicas, mantiene valores estables durante todo el intervalo de dosificación y disminuye el número de dosis a ingerir, lo que hace más confiable y asequible el tratamiento.

Las preparaciones orales de teofilina de acción sostenida, especialmente las diseñadas para ingerir cada 12 h, han demostrado gran eficacia en pacientes con asma crónica y han reemplazado en la profilaxis y en el tratamiento a las formulaciones de liberación rápida,²²⁻²⁶ reportándose efectos adversos de poca importancia.²⁷ La obtención de preparados de teofilina de acción sostenida en Cuba permitiría cambiar el esquema de tratamiento actual del asma bronquial, ya que se utilizaría fundamentalmente con carácter profiláctico para la prevención de crisis agudas.

En el ámbito mundial son bien conocidas las ventajas de este tipo de medicamentos en comparación con otras formas farmacéuticas tradicionales. Es por eso que en el mercado internacional existen varias firmas de reconocido prestigio que ofertan formulaciones de teofilina de acción sostenida o controlada.

Las características de disolución de las diferentes formulaciones de teofilina varían significativamente de una a otra firma farmacéutica, lo cual es una razón importante para realizar inicialmente estudios comparativos *in vitro*, los que deben ser posteriormente complementados con estudios farmacocinéticos y de biodisponibilidad y las correspondientes evaluaciones clínicas.^{28,29}

El objetivo del presente trabajo consistió en evaluar *in vitro* una formulación de teofilina de acción sostenida (TEOCEN-200), desarrollada en Cuba para el tratamiento del asma bronquial y realizar su comparación con otras dos de firmas de reconocido prestigio internacional (THEODUR y SOMOPHYLLIN).

MATERIALES Y METODOS

Evaluación de los perfiles de liberación

Los vasos de un equipo disolutor Erweka DT-6. Los vasos contenían cada uno 900 mL de una disolución de HCl 0,1 mol/L a $(37 \pm 1)^\circ\text{C}$ y fueron agitados por medio de paletas a 100 r/min.

De cada vaso se extrajeron muestras de 1,5 mL al inicio del experimento y en intervalos de 1 h durante 12 h. Al día siguiente (24 ± 2) h, se tomó una muestra correspondiente a la cantidad máxima de teofilina que la tableta era capaz de liberar por sí misma en esas condiciones. Finalmente, se calentó cada vaso a 70°C para garantizar la disolución total del medicamento contenido en la tableta, al ocurrir la fusión del ácido esteárico que constituye la matriz de control de la liberación. Se tomó la muestra correspondiente a disolución total de la teofilina.

De cada una de las muestras se extrajo una alícuota de 1 mL que se colocó respectivamente en matraces aforados de 10 mL completando el volumen con HCl a una concentración de 0,1 mol/L. A las muestras así diluidas, se les determinó la absorbancia a 270 nm utilizando cubetas de cuarzo de 1 cm de paso de luz.

El cálculo de las concentraciones de teofilina en disolución y del porcentaje de teofilina disuelto en cada tiempo, se efectuó empleando el valor del coeficiente de extinción molar de la teofilina monohidratada en HCl a una concentración de 0,1 mol/L, determinado previamente a la misma longitud de onda.

La tabla 1 muestra el criterio de aceptación de las tabletas de teofilina de acción sostenida.³¹

Tabla 1. Valores permisibles para el porcentaje de teofilina disuelto en cada tiempo.

Tiempo (h)	Principio activo liberado (%)
2	20-40
4	35-55
8	55-80

Comparación de los perfiles de liberación *in vitro* de TEOCEN-200, THEODUR y SOMOPHYLLIN

Se obtuvieron los perfiles de liberación de tabletas de THEODUR

Estabilidad de los perfiles de liberación de las tabletas de teofilina de acción sostenida

Con vistas a estudiar la estabilidad de los perfiles de liberación de la formulación desarrollada en Cuba (TEOCEN-200), se evaluaron tres lotes industriales diferentes. El tamaño de muestra de cada lote fue de 200 000 tabletas.

Las experiencias de disolución se efectuaron utilizando las mismas condiciones experimentales en que se ejecutó el estudio farmacocinético *in vitro*. Las tabletas de los tres lotes industriales fueron almacenadas a temperatura ambiente en envases de celofán y se determinó la influencia del tiempo de almacenamiento sobre el perfil de liberación de las tabletas.

RESULTADOS Y DISCUSION

En todos los perfiles de liberación representativos obtenidos para las tres formulaciones de teofilina de acción sostenida evaluadas se cumple con el criterio de aceptación de la tabla 1, lo que era de esperar en estos medicamentos de acción sostenida (Fig. 1). El perfil de liberación presentó en todos los casos un comportamiento del tipo Higuchi, según la ecuación:^{32,33}

$$D = k t^{1/2}$$

donde:

D Cantidad de teofilina disuelta en el tiempo t (%).

k Constante de Higuchi.

Los valores obtenidos para la constante de Higuchi se reportan en el pie de la propia figura. El coeficiente de correlación resultó mayor de 0,991 en todos los casos, lo que evidencia la buena calidad del ajuste a este modelo de Higuchi, pues corresponden a un porcentaje de confianza mayor del 99,9 %.

Se apreció además que el perfil de disolución *in vitro* para la formulación TEOCEN-200 coincidió prácticamente en todo el intervalo de liberación (de 0 a 12 h) con el de las cápsulas de SOMOPHYLLIN (Fig. 1), lo que evidencia sus buenas cualidades como medicamento de acción sostenida.

Una vez comprobadas las buenas características potenciales del TEOCEN-200 como medicamento de ac-

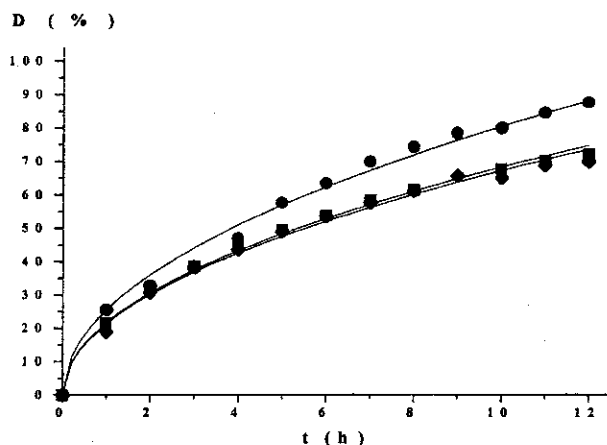


Fig. 1. Perfiles de liberación in vitro de las tabletas de teofilina de acción sostenida. (■) TEOCEN-200 ($k = 21,6 \text{ h}^{-1/2}$). (●) THEODUR ($k = 25,4 \text{ h}^{-1/2}$). (▲) SOMOPHYLLIN ($k = 21,2 \text{ h}^{-1/2}$).

Tabla 2. Influencia del tiempo de almacenamiento sobre las constantes de velocidad de disolución de las tabletas de teofilina de acción sostenida (TEOCEN-200).

Tiempo de almacenamiento (años)	Constante de Higuchi ($\text{h}^{-1/2}$)		
	LOTE		
	1	2	3
0,0	$21,6 \pm 2,8$	$23,3 \pm 3,8$	$23,2 \pm 3,4$
0,75	$21,0 \pm 2,0$	—	—
2,5	—	$19,5 \pm 4,2$	$20,0 \pm 4,9$
3,58	$21,9 \pm 7,0$	—	—
4,0	—	$26,5 \pm 7,3$	$24,8 \pm 8,5$
4,5	$21,2 \pm 4,3$	—	—

Se reportan los valores obtenidos para el promedio de seis tabletas individuales evaluadas para cada uno de los tres lotes industriales analizados.

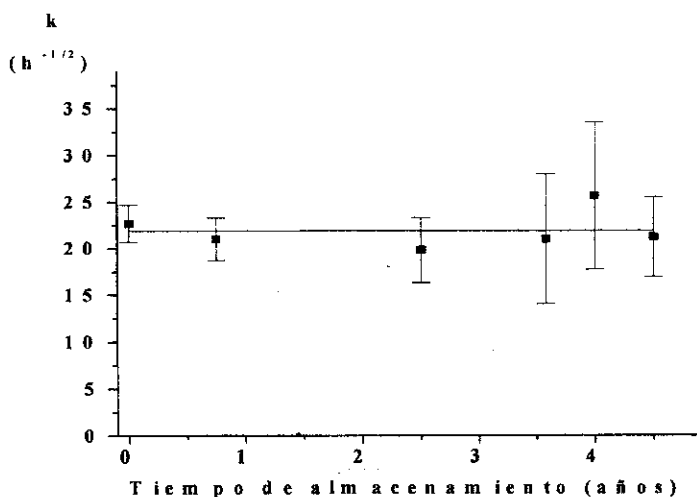


Fig. 2. Influencia del tiempo de almacenamiento sobre las constantes de velocidad de disolución de las tabletas de teofilina de acción sostenida (TEOCEN-200).

miento de las tabletas, sobre la forma y el valor máximo alcanzado en su perfil de liberación.

Para ello, se realizó un estudio de estabilidad de los perfiles de liberación de las tabletas de tres lotes in-

dustriales diferentes mediante la constante de Higuchi correspondiente (Tabla 2).

De manera similar a lo ocurrido en los experimentos reportados anteriormente (Fig. 1), se obtuvo muy buen ajuste al modelo de Higuchi, con $r > 0,958$ en todos los casos, lo que correspondió igualmente a un ajuste a este modelo con más de un 99,9 % de confianza.

El criterio de aceptación que se presentó (Tabla 1), expresado en términos de la constante de Higuchi, equivale a valores de k entre $19,4$ y $27,5 \text{ h}^{-1/2}$.

Puede apreciarse que en todos los casos, los valores obtenidos para la constante de Higuchi, se encuentran dentro de los valores permisibles, según el criterio de aceptación de las tabletas.

No obstante, con el fin de evaluar con mayor rigor las diferencias encontradas para los valores de la constante de Higuchi (Tabla 2), éstos fueron representados gráficamente (Fig. 2) y comparados entre sí mediante la prueba t de Student.

Se pudo apreciar claramente que el tiempo de almacenamiento afecta muy poco a la velocidad de disolución, siendo las pequeñas diferencias encontradas estadísticamente no significativas (Fig. 2).

CONCLUSIONES

Las tabletas de teofilina TEOCEN-200 desarrolladas en Cuba, tienen un perfil de liberación *in vitro* similar al de las cápsulas de SOMOPHYLLIN comercializadas por la firma Fisons y presentan muy buenas características potenciales como medicamento de acción sostenida para el tratamiento del asma bronquial.

El perfil de liberación de las tabletas de TEOCEN-200 no mostró variaciones estadísticamente significativas durante su almacenamiento durante 4 años en envases de celofán a temperatura ambiente.

BIBLIOGRAFIA

- Weinberger M., Hendeles L. J. *of Allergy Clinical Immunology*, **76**, 277, 1985.
- Oellerich M., Sybrecht C.W., Jonkmon, J.H.G. *Br. J. Clin. Pract. Suppl.*, **35**, 3, 1984.
- Weinberger M., Hendeles L. *Eur. J. Resp. Diss. Suppl.*, **109**, 120, 1980.
- Cockcroft D.W. *J. Clin. Pharmacol.*, **39**, 216, 1999.
- Markham A., Faulds D. *Drugs*, **56**, 1081, 1998.
- Barnes P.J. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **102**, 531, 1998.

7. Szefler S.J., Nelson H.S. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **102**, S23, 1998.
8. Martin R. *J. Clin. Exp. Allergy* **28**, Suppl., 3, 64, 1998.
9. Perrotin D. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* **17**, Suppl. 2, 44S, 1998.
10. Fanta C.H., McFadden E.R. *The American Journal of Medicine*, **79**, Suppl. 6A, 54, 1985.
11. McFadden E.R. *The American Journal of Medicine*, **79**, Suppl. 6A, 1, 1985.
12. Lavetz M., Weinberger M., Hendeles L. *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, **109**, 351, 1986.
13. Robertson C., Levinson H. *Chest*, **87**, 645, 1985.
14. Panta P., Nanulescu M.W., Culea M., Palibroda N. *Pneumoftiziologia*, **47**, 15, 1998.
15. Jarjour N.N., Lacouture P.G., Busse W.W. *Ann. Allergy Asthma Immunol.*, **81**, 231, 1998.
16. Thomson N.C. *Can. Respir. J.*, **5**, Suppl. A, 60A, 1998.
17. Hendeles L., Weinberger M. *Chest*, **88**, 103, 1985.
18. Ellis E.F. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **76**, 297, 1985.
19. Tavakkoli A. *Res. P.J. Drugs*, **57**, 1, 1999.
20. Bodner A., Hens C., Moser C. *Oster H. Arzneimittelforschung*, **48**, 617, 1998.
21. Witschital K., Fuchs W.S., Heese U., von Nieciecki A., Laicher A. *Arzneimittelforschung*, **48**, 593, 1998.
22. Tabachnik E., Scott P.J. *Pediatr.*, **100**, 489, 1982.
23. Colin A.A., Hochberg Z. *Acta Paediatr. Scand.*, **76**, 367, 1987.
24. Pedersen S. *J. Allergy Clin. Immunol.*, **78**, 704, 1986.
25. Grassi V., Nicora M., Bevetta A. *Int. J. Clin. Pharm. Res.* **VII**, 337, 1987.
26. Soubeyard J., Comet F. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, **27**, 325, 1984.
27. Weinberger M., Hendeles L. *N. Eng. J. Med.*, **308**, 60, 1983.
28. Hendeles L., Weinberger M. *J. Allergy Clinical Immunol.*, **76**, 285, 1985.
29. Jonkmon J.H.G. *Br. J. Clin. Pract.* Suppl 3S, **38**, 5, 1984.
30. Unites States Pharmacopeia XXII, Técnica # 5285005 para teofilina tabletas, 1991.
31. Comité Estatal de Medicamentos. Expediente de Registro Sanitario en Cuba del TEOCEN-200 como Medicamento de Uso Humano, ERM 254/95, 1995.
32. Higuchi T. *J. Pharm. Sci.*, **52**, 1145, 1963.
33. Trigger D.J., Davies P.J., Parker M.S. *Med. Sci. Res.*, **16**, 43, 1988.

ACTIVIDADES CIENTIFICAS MINISTERIO DE EDUCACION SUPERIOR DE CUBA

UNIVERSIDAD 2002

3RA CONVENCION INTERNACIONAL DE EDUCACION SUPERIOR

4 al 8 de febrero del 2002.

TEMAS PRINCIPALES:

- *La formación del profesional.*
- *Enseñanzas específicas: Pedagogía, Medicina, Ingeniería, Arquitectura, Ciencias Agropecuarias, Ciencias Sociales y Humanidades, Ciencias Exactas y Naturales, Artes, Diseño, Educación Física y Deportiva.*
- *La formación ambiental.*
- *La superación pedagógica de los docentes y la formación de directivos.*
- *La formación de posgrado.*
- *La investigación científica en las universidades.*
- *La extensión universitaria.*
- *Los problemas sociales de la educación superior.*
- *La gestión de las instituciones de educación superior.*
- *Las nuevas tecnologías de la información y las comunicaciones.*
- *La cooperación internacional.*
- *El papel de los gremios en las universidades.*
- *El papel de las organizaciones estudiantiles.*

La Convención está dirigida a:

- Profesores y estudiantes universitarios.*
- Profesores de la enseñanza secundaria.*
- Investigadores vinculados a instituciones de educación superior.*
- Directivos universitarios.*
- Funcionarios de instituciones y organizaciones asociadas a la educación superior.*

Cuota de inscripción: Delegados \$200,00 USD; Acompañantes: \$150,00 USD; Estudiantes: \$100,00 USD.

Toda solicitud de información adicional, notificación de participación y envío de resúmenes, debe ser dirigida a la Secretaría Ejecutiva de la Convención:

Dr. Rafael Vigoa Hernández, Secretario Ejecutivo

UNIVERSIDAD 2002

Calle 23 No. 565, esquina a Calle F, El Vedado, Código Postal 10400, La Habana, Cuba.

Telefax: (53) (7) 55 2359. Fax: 55 3477. Email: ofieven@reduniv.edu.cu; dct@reduniv.edu.cu