

Análisis del efecto del pH en la cinética de liberación de la teofilina en un medicamento de liberación programada: Parte I. Microgránulos encapsulados recubiertos con goma laca

Luisa Fernanda Ponce D'León*, Luis Alfredo Oviedo** y Jean-Marc Aiache***

Resumen

En los medicamentos de liberación modificada de administración peroral, es importante garantizar que la liberación del principio activo, sea independiente del pH, para evitar variaciones significativas en los niveles sanguíneos, que puedan conducir a fallas terapéuticas, o a manifestaciones de toxicidad. Uno de los medicamentos que más se comercializa en formas de liberación modificada es la teofilina, existiendo en el mercado más de una docena de marcas de diversos sistemas de entrega como tabletas, cápsulas con pellets o con microgránulos y en varias concentraciones como 100, 125, 200 y 300 mg. En este trabajo se presentan los resultados de un producto comercializado como microgránulos encapsulados con 125 y 300 mg de teofilina. Se evaluó la liberación de la teofilina a 8 valores de pH que cubren las condiciones del tracto gastrointestinal. Se encontró que la liberación de la teofilina se ajusta a lo establecido en la USP 25 para los ensayos 2 y 4, pero tanto la cinética como la velocidad de liberación son altamente dependientes del pH. Para valores de pH por debajo de 6.4 el proceso de liberación se ajusta a un modelo de primer orden cinético con una vida media de disolución que va de 161 min. hasta 247 min. a medida que el pH se acidifica. Para un pH de 6.4 a 8.0 la disolución de la teofilina se ajusta a un modelo de orden cero y la vida media de disolución disminuye de 92 a 27 minutos, en la medida que el pH se vuelve más alcalino.

Palabras clave: Teofilina - Medicamentos de liberación modificada - Cinética de disolución - Microgránulos.

Summary

Analysis of the effect of pH on the release kinetics of theophylline from a pharmaceutical dosage form for controlled delivery of drug.

Part I: Capsulated microgranules covered with shellac gum

In the modified release per oral medicaments, is important to assure the independence of drug deliverance and pH, in order to avoid significant variations in blood levels that can cause therapeutics lacks or to-

Recibido para evaluación: septiembre 21 de 2005
Aceptado para publicación: octubre 25 de 2005

* Departamento de Farmacia, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia, A.A. 14460, Bogotá, D.C., Colombia. E-mail: lfponced@unal.edu.co.

** Departamento de Química, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional de Colombia.

*** Laboratorio de Biofarmacia, Facultad de Farmacia, Universidad de Auvergne-1, Francia.

xic effects. One of the most commercialized medicaments in controlled delivery forms is the theophylline, being in the market more than one dozen of registered trademarks, many delivery systems such as tablets, capsules with pellets or microgranules and in different concentrations: 100, 125, 200 and 300 mg. This written work shows the results of a product marketing as capsulated microgranules with 125 and 300 mg of theophylline. We evaluated the delivery of theophylline at 8 pH values, which cover the conditions inside the gastrointestinal tract. We found that theophylline delivery is within the USP 25 requirements for 2 and 4 assays, but the kinetics and the delivery rate are highly dependent on pH. For pH values lower than 6.4 the delivery process follows a first order kinetics model and a dissolution shelf life between 161 min. and 247 min. as the pH is acidified. For pH values from 6.4 to 8.0 theophylline dissolution follows zero order kinetics and the half-life dissolution decreases from 92 min. to 27 min. as the pH becomes more alkaline.

Key words: theophylline - Modified release drug products - Dissolution kinetics - Microgranules.

Introducción

La vía de administración peroral de medicamentos es la preferida por la comodidad que supone para el paciente; las formas farmacéuticas sólidas como cápsulas, comprimidos, grageas etc. por esto y por razones de facilidad de dosificación y de estabilidad de los principios activos administrados, son las más empleadas. Aún en situaciones en donde se administra más de un compuesto que puede ser incompatible o inestable, bajo alguna condición del tracto gastrointestinal, estas formas de administración permiten aislar las incompatibilidades, proteger a los compuestos de condiciones adversas, y garantizan el éxito del tratamiento (1-3).

Hasta hace aproximadamente una década, la investigación básica farmacéutica se centró en la búsqueda de nuevas moléculas con potencialidad terapéutica más selectiva y más duradera, con menos efectos secundarios tóxicos o indeseables para el paciente, lo que podría interpretarse como la búsqueda de compuestos terapéuticamente útiles más seguros y confiables. En la actualidad, sin abandonar este aspecto de la investigación básica, los esfuerzos de la Industria Farmacéutica se dirigen fundamentalmente, a la búsqueda de nuevas formas de presentación y administración, con tres objetivos bien claros:

1. Obtener una máxima economía o aprovechamiento del fármaco administrado, para disminuir lo más posible la dosificación diaria.
2. Disminuir o si es posible, eliminar completamente el riesgo de toxicidad y de efectos secundarios desagradables o indeseables.
3. Incrementar la comodidad del sistema posológico de administración del producto, para reducir lo más posible, el número de tomas por día y llegar si es del caso, a la dosis única diaria (1-7).

Existen razones económicas que impulsan en la actualidad, el desarrollo de medicamentos de liberación programada y como en los próximos años un gran número de fármacos importantes y de amplio uso perderán su patente, se prevé que la tendencia será hacia el diseño de nuevos sistemas de liberación programada que puedan ser patentables y que permitan proteger estas moléculas de la competencia indiscriminada.

La teofilina es uno de los fármacos que en los últimos 15 años más atención ha atraído en el mundo para el desarrollo de medicamentos de liberación programada y en consecuencia ante una política de apertura económica, no es raro encontrar en un país multiplicidad de productos que ofrecen comprimidos y cápsulas de varias concentraciones de teofilina en formas de liberación controlada (8-15).

Este fármaco es bien conocido por su vida media de eliminación corta (4-9 horas) y su margen de seguridad o ventana terapéutica bastante estrecho (10-20 $\mu\text{g}/\text{mL}$), sin embargo, más del 80% de los individuos con niveles sanguíneos comprendidos entre 20 a 29.9 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (sobre el margen terapéutico), muestran síntomas de toxicidad como cefalea, palpitaciones, mareos, náuseas, hipotensión y dolor precordial; a concentraciones plasmáticas mayores de 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$ se asocian las manifestaciones de inquietud, agitación y emesis. Por esta razón, a la teofilina se le considera un fármaco de alto riesgo, pues no existe una diferencia marcadamente significativa entre los niveles terapéuticamente útiles y los de definida toxicidad (7,8,16,17).

Son muchos los problemas de toxicidad relacionados con el manejo de la teofilina en terapia múltiple y existe abundante bibliografía actualizada que lo acredita, (aún especializada para el manejo de recién nacidos). Además, la teofilina muestra una farmacocinética dependiente de la dosis administrada, a las concentraciones plasmáticas reportadas como clínicamente terapéuticas (17-21).

Por su vida media biológica corta, la teofilina en los medicamentos convencionales—tabletas o soluciones— requiere una dosis cada 6 horas, lo que con frecuencia compromete el cumplimiento por parte del paciente. Por lo tanto, es recomendable la administración de una preparación de liberación sostenida, para mejorar el control de los niveles terapéuticos. La absorción y eliminación rápidas de la teofilina, junto a su estrecho margen de seguridad y efectos colaterales indeseables (sobre el rango terapéutico), indican que es necesaria la administración frecuente de pequeñas dosis, para mantener el nivel sanguíneo del fármaco y alcanzar los efectos benéficos máximos. Por lo tanto, el desarrollo de sistemas de liberación controlada, que permitan una administración

cada 12 horas (una posología de dos tomas diarias) o cada 24 horas (una toma al día), con una absorción de por lo menos el 90% de la teofilina y el mantenimiento de los niveles sanguíneos dentro de una concentración terapéutica normal de 8 a 20 $\mu\text{g}/\text{mL}$, resolvería el problema. No obstante se ha demostrado que lo más conveniente para un medicamento de liberación controlada de administración peroral, es que el proceso de cesión y disposición del fármaco sea independiente del pH para evitar riesgos de ineficacia terapéutica en la administración crónica y aguda. Esta situación se constituye también en un riesgo para el paciente, cuando en el mercado se dispone de varios medicamentos químicamente equivalentes, pero cuya bioequivalencia no ha sido establecida y sin embargo, son indiscriminadamente utilizados en aquellos países en donde se ha implantado una política de prescripción bajo denominación genérica (22-29).

Con este trabajo se pretende efectuar una evaluación de algunos de los productos que se comercializan en el ámbito mundial y especialmente en Latinoamérica, para establecer si la disposición de la teofilina es dependiente o no del pH, cual es su cinética de liberación y que posibilidad existe de que no se presenten problemas cuando los pacientes intercambian las marcas dentro de las terapias que les han establecido.

Materiales y Métodos

Para este artículo se seleccionaron los resultados obtenidos en la evaluación de uno de los productos representativos del mercado que identificaremos como producto D en dos concentraciones, D1 y D2, constituidos por microgránulos de teofilina en concentración de 300 y 125 mg de teofilina por cápsula. La teofilina fue depositada sobre pellets neutros constituidos

por 80% de sacarosa y 20% de almidón de maíz y recubiertos con goma laca y talco en proporción de 2.5 a 1.

Estos productos se sometieron a los ensayos de control de calidad indicados en la Farmacopea Americana USP 25 (30) y en la Guía de Análisis de Medicamentos del Ministerio de Salud, además como este producto estaba en el mercado antes de entrar en vigencia la USP 23 (1995), donde se establece la diferenciación entre productos por perfil de disolución, fue sometido a todos los ensayos de disolución establecidos por la USP 25 hasta en su último suplemento y se encontró que cumplen las exigencias de los ensayos 2 y 4.

Para el estudio del proceso de liberación de la teofilina, se diseñó un procedimiento experimental que permitiera evaluar su disponibilidad "in vitro", mediante la disolución en un medio de condiciones controladas. Se simuló el pH que el medicamento encuentra en el tracto gastrointestinal de 1.2 a 8.0, manteniendo constante la temperatura a $37 \text{ }^\circ\text{C} \pm 0.2$, la velocidad de agitación en 50 ± 2 rpm y la fuerza iónica del medio en 0.15 moles/litro. Para efectuar el proceso de disolución "in vitro" se escogió el equipo Hanson Research modelo SR-8, provisto del

dispositivo de paletas que permite una mejor dinámica del proceso.

En la Tabla 1 se muestra la composición del medio para lograr la fuerza iónica y el valor de pH requeridos en el ensayo.

En cada uno de los vasos del equipo se colocó un litro del medio de disolución y se evaluaron dos productos por ensayo, como se ilustra en el esquema de la Figura 1.

Para que la duración de la prueba cubriera el tiempo recomendado en la USP 25 (30) para los ensayos de los productos que se administran cada 12 horas, el análisis de la cantidad liberada

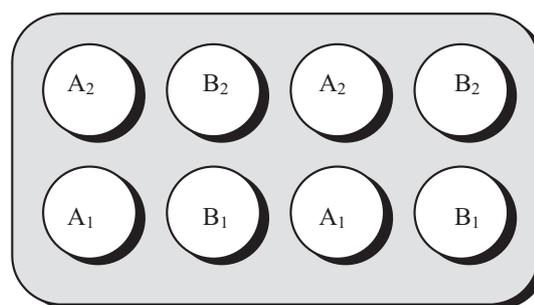


Figura 1. Disposición de las muestras durante la prueba de disolución, los vasos designados con la misma letra contienen el mismo producto y el número indica cuando se hace el muestreo así: 1 para las 8 primeras muestras y 2 para las 8 muestras restantes.

Tabla 1. Composición de los medios empleados para los ensayos de liberación y disolución de la teofilina en función del pH.

Componente	pH 1.2	pH 3.0	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
KH ₂ PO ₄ R.A. (g).		6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8	6.8
HCl 37% R.A.	7.0 mL							
H ₃ PO ₄ 85% R.A.		0.759 g						
HCl 1.0 N			c.s.p.					
NaOH 1.0 N				c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.	c.s.p.
NaCl R.A. (g)	3.8258	5.5995	5.8459	5.7342	4.8930	3.6184	1.9856	0.8208
Agua destilada c.s.p.	1.0 litro							
Fuerza iónica (mol/litro)	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15	0.15

se hizo a los 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360 y 480 minutos. Para evitar efectos de variación de volumen y de saturación en la liberación de la teofilina, se extrajo para cada ensayo una muestra de 5 mL (para un $\Delta V_{\text{total}} = 40$ mL). Cada ensayo se hizo por duplicado para cada uno de los valores de pH seleccionados y la evolución de la liberación en función del tiempo se siguió espectrofotométricamente a una λ de 270 nm, mediante la aplicación de una metodología previamente validada (31).

Resultados y discusión

Los resultados de los 8 ensayos a que fueron sometidos los productos D1 y D3, se presentan en la Tabla 2, como la media del porcentaje disuelto acumulado y el respectivo coeficiente de variación. En las gráficas de la Figura 2 se presenta el comportamiento del porcentaje de teofilina disuelto en función del tiempo a un pH constante.

El análisis de estas curvas permite establecer que por debajo de pH 6.5 y a tiempos bajos se presenta un pequeño periodo de inducción donde el proceso es limitado por la difusión durante la hidratación de la película del microgránulo. Cuando se alcanza un estado estacionario donde la película no se hidrata más, la liberación aumenta progresivamente con el tiempo, siguiendo aparentemente un comportamiento cinético definido. A pH superiores a 6.5 el proceso de liberación es notablemente más rápido donde muy posiblemente la liberación no está limitada inicialmente por procesos difusionales, probablemente porque la película en este pH no se hidrata, sino que sufre un proceso de disolución gradual.

Al confrontar estos resultados se encuentra que el porcentaje máximo de liberación crece con el pH del medio. Para pH 8.0 se alcanza una liberación del 100% en 90 minutos, en tanto que a pH 1.2 solo se alcanza el 75% en 480 minutos (8 horas). Este comportamiento pone en evidencia que por encima de pH 6.5 la liberación se rige por un proceso independiente de la concentración.

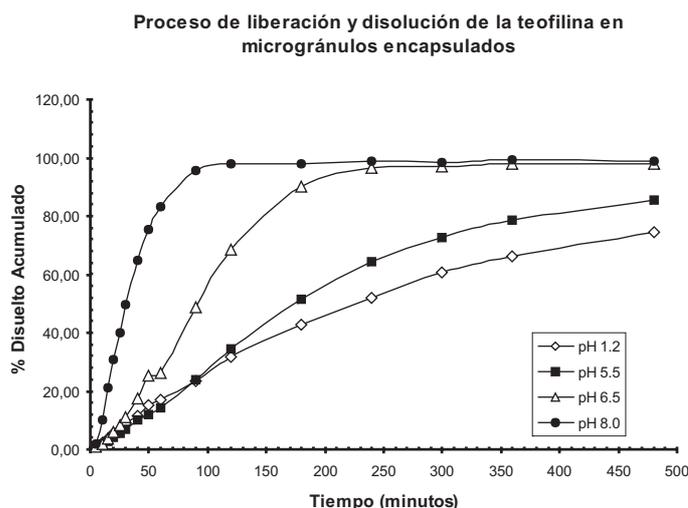


Figura 2. Efecto del pH sobre el proceso de liberación y disolución de la teofilina presentada en forma de microgránulos encapsulados a partir de un producto de 300 mg de activo por dosis.

Tabla 2 Resultados de los ensayos de disolución a los diferentes valores de pH evaluados.

Producto ID 300 mg de teofilina								
Tiempo (min)	pH 1.2	pH 3.0	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
5	1.08±0.37	0.54±0.14	0.59±1.15	0.81±3.85	0.79±5.55	1.13±1.61	1.44±1.68	1.62±7.49
10	1.86±4.25	1.33±2.18	1.11±4.53	1.70±1.80	2.04±2.13	5.36±3.15	9.30±6.33	10.26±6.20
15	2.99±3.33	2.20±2.93	2.22±1.51	2.82±3.0	3.67±1.32	13.59±3.77	19.93±4.86	21.30±2.16
20	4.11±2.73	3.14±2.79	3.14±1.78	4.08±3.63	5.79±1.37	23.50±3.75	30.02±6.72	30.70±3.73
25	5.79±2.24	4.13±2.77	4.11±1.96	5.53±3.66	8.20±2.35	32.68±3.64	40.25±6.49	39.82±3.18
30	6.97±1.49	5.20±2.56	5.38±1.88	6.95±4.41	10.97±2.70	42.21±3.18	49.50±6.55	49.84±2.24
40	9.56±1.00	7.43±3.73	7.51±2.19	9.94±4.69	17.34±2.43	57.58±2.96	65.74±6.19	64.98±2.86
50	12.26±0.40	9.61±2.97	9.74±2.60	12.11±0.69	25.15±1.71	66.01±2.01	72.20±0.93	75.61±2.79
60	14.83±1.51	13.43±2.51	12.44±3.00	14.33±1.37	26.96±2.83	73.54±5.27	81.05±5.69	84.74±0.86
90	21.65±1.48	20.40±1.73	20.15±2.93	23.99±0.03	49.90±0.61	86.65±1.14	90.96±2.16	97.20±0.57
120	30.80±1.46	26.81±1.25	28.50±1.54	34.62±0.39	70.06±0.49	95.36±0.46	97.44±1.27	99.71±0.02
180	42.52±1.54	38.13±1.08	40.38±1.01	51.38±1.28	92.03±0.28	99.27±0.26	100.00±0.10	99.95±0.12
240	51.84±1.52	47.40±1.04	48.52±3.06	64.41±1.31	98.81±0.06	99.94±0.24		100.00±0.23
300	59.79±1.03	56.55±0.31	58.47±0.41	72.82±1.18	99.32±0.35	100.00±0.31		
360	65.88±0.76	61.99±0.27	64.01±0.07	78.67±1.30	100.00±0.12			
480	73.39±0.80	73.88±2.25	72.00±0.14	85.70±1.22				
Producto D2 125 mg de teofilina								
Tiempo (min)	pH 1.2	pH 3.0	pH 4.5	pH 5.5	pH 6.5	pH 7.0	pH 7.5	pH 8.0
5	1.19±0.37	0.67±1.54	0.77±4.61	0.96±7.75	0.93±0.67	1.51±4.16	1.71±0.34	1.51±3.46
10	2.34±4.25	1.62±3.54	1.64±5.29	1.74±6.00	2.11±2.89	5.69±4.90	8.78±4.34	9.17±3.01
15	3.91±3.33	2.61±3.20	2.57±5.91	2.88±5.36	3.65±4.22	14.49±4.83	20.09±5.60	20.64±1.06
20	5.40±2.73	3.63±4.49	3.57±5.08	4.19±4.56	5.64±4.10	24.52±5.48	31.47±4.64	32.44±0.08
25	7.01±2.24	4.71±4.26	4.61±4.63	5.50±4.78	7.96±3.61	34.67±6.03	43.51±4.40	42.22±0.30
30	8.56±1.49	5.83±4.17	5.70±4.49	6.90±4.50	11.13±3.61	44.85±6.27	53.60±4.79	51.32±1.87
40	11.59±1.00	8.11±4.91	7.92±4.01	9.78±4.28	17.50±3.93	61.71±5.10	71.20±5.30	67.31±0.87
50	15.39±0.40	10.44±4.55	10.29±3.51	13.54±1.37	24.76±4.29	74.57±4.00	84.43±4.55	78.56±0.89
60	17.07±1.51	14.78±0.12	14.39±6.20	15.11±4.79	26.45±0.59	80.13±6.52	80.33±0.54	92.65±3.85
90	23.65±1.48	23.89±0.52	22.53±4.82	24.95±2.70	49.80±0.30	97.72±2.59	96.51±0.13	99.88±0.49
120	31.78±1.46	30.38±0.47	30.27±5.80	34.93±2.44	72.02±1.23	100.00±0.78	98.16±0.47	100.00±0.29
180	42.55±1.54	43.21±1.22	44.73±4.60	52.10±0.69	92.55±0.05		98.42±0.66	
240	52.16±1.52	53.75±0.84	54.90±2.43	64.94±0.22	99.68±0.43		98.60±0.52	
300	60.74±1.03	61.09±1.13	61.02±1.97	73.00±0.03	100.00±0.16		99.12±0.58	
360	66.39±0.76	66.96±1.11	66.03±1.57	78.57±0.13			100.00±0.54	
480	74.40±0.80	74.99±1.29	73.69±0.87	86.10±0.12				

Resultados = promedio disuelto acumulado (%) ± CV (CV: coeficiente de variación).

Aparentemente de pH 1.2 a 4.5 el efecto de la acidez o alcalinidad del medio no es significativo sobre el comportamiento de la liberación y disolución de la teofilina; por encima de 4.5, el aumento de la alcalinidad incrementa la liberación y disolución, llegando a su máximo a partir de pH 7.0, en donde el efecto parece estabilizarse. La tendencia establecida para la liberación en función del pH permitió analizarla cinéticamente de acuerdo a dos modelos, que se discutirán a continuación separadamente.

Evaluación cinética del proceso de liberación de la teofilina en el rango de 1.2 a 5.5 de pH.

En la gráfica de la Figura 3 se presenta el comportamiento del porcentaje disuelto acumulado en función del tiempo, a pH 1.20 para el producto D, en sus dos concentraciones (300 y 125 mg). Se puede apreciar que independientemente del contenido de teofilina en cada cápsula, el comportamiento se rige por la misma función.

Para eliminar el efecto difusional en la cuantificación de las constantes cinéticas, se tomó como base de cálculo la cantidad remanente (sin disolver) en función del tiempo. A título de ejemplo se presenta en la Figura 4 la evolución de la concentración de teofilina remanente en las 8 horas del ensayo.

Esta tendencia se puede identificar con un proceso cinético de orden uno por lo que se puede escribir:

$$Y = Y_0 \cdot e^{-Kt} \quad (1)$$

donde :

Y: la concentración de teofilina remanente en el tiempo.

Y₀: la concentración inicial del principio activo.

t: el tiempo en minutos.

K: la constante de liberación.

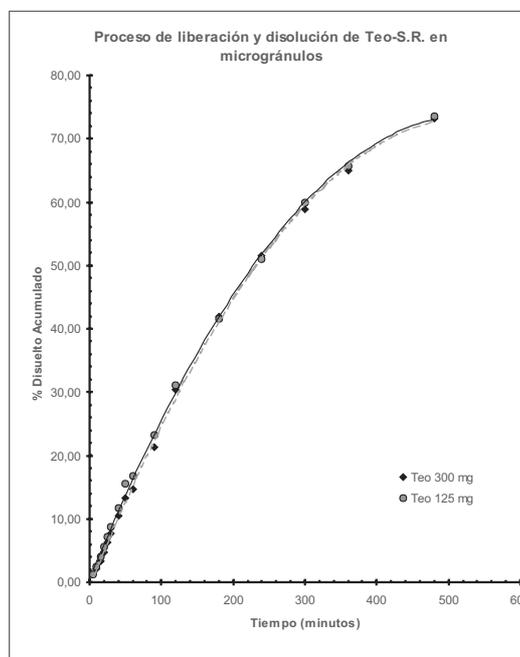


Figura 3. Curvas del porcentaje disuelto acumulado para el producto D en sus dos concentraciones 300 y 125 mg, ensayo a pH 1.20.

Para corroborar la validez de este planteamiento se linealizó la Ecuación (1) de acuerdo a la Ecuación (2) y se construyó la gráfica de la Figura 5 que reproduce la tendencia esperada para un proceso cinético de orden uno, donde la pendiente es la constante de velocidad de liberación y el intercepto la concentración inicial real de teofilina en el medicamento.

$$\ln Y = \ln Y_0 - K \cdot t \quad (2)$$

Para confirmar la validez del modelo de liberación, se calcularon los datos de la Tabla 3 utilizando la constante de liberación obtenida y la Ecuación (2). Estos resultados y la gráfica de la Figura 5, nos muestran la concordancia esperada para el mecanismo propuesto y es de anotar que la desviación máxima encontrada con relación al modelo propuesto es de 1.47%.

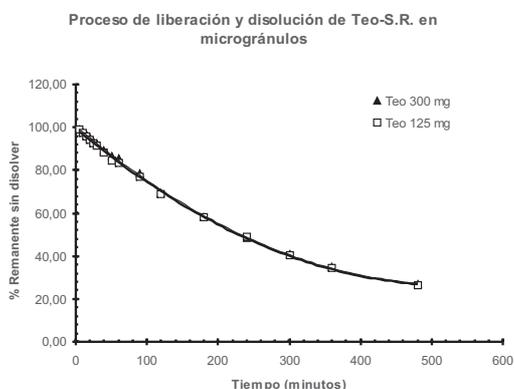


Figura 4. Comportamiento del porcentaje remanente sin disolver de la Teofilina presentada en forma de microgránulos y evaluada a pH 1.20.

Aplicando el mismo análisis a los ensayos realizados a pH 3.0, 4.5 y 5.5, se encontraron los resultados que aparecen en la parte (A) de la Tabla 4, donde se observa que hasta pH 4.5, la constante oscila alrededor de $3.0 \times 10^{-3} \text{ min.}^{-1}$ con un incremento a $4.3 \times 10^{-3} \text{ min.}^{-1}$ para pH 5.5. Es importante notar que el intercepto oscila entre 99.19 y 105.70 valores explicables y aceptables, teniendo en cuenta que están dentro del rango de la uniformidad de contenido y peso, admitida internacionalmente para un medicamento con esta forma farmacéutica.

Tabla 3. Datos correspondientes al producto de 125 mg a pH 1.20

Tiempo de disolución (min.)	Valor promedio experimental \pm CV (% Remanente sin disolver)	Concentración calculada con la ec de regresión (% Remanente sin disolver)	Desviación máxima del modelo (%)
0	100.00 \pm 0.00	99.19	0.81
5	98.81 \pm 0.37	97.74	1.07
10	97.66 \pm 4.25	96.31	1.35
15	96.09 \pm 3.33	94.91	1.18
20	94.60 \pm 2.73	93.52	1.08
25	92.99 \pm 2.24	92.16	0.83
30	91.44 \pm 1.49	90.81	0.63
40	88.41 \pm 1.00	88.18	0.23
50	84.61 \pm 0.40	85.62	1.01
60	82.93 \pm 1.51	83.14	0.21
90	76.35 \pm 1.48	76.12	0.23
120	68.22 \pm 1.46	69.69	1.47
180	57.45 \pm 1.54	58.41	0.96
240	47.84 \pm 1.52	48.96	1.12
300	39.26 \pm 1.03	41.04	1.78
360	33.61 \pm 0.76	34.40	0.79
480	25.60 \pm 0.80	24.16	1.44

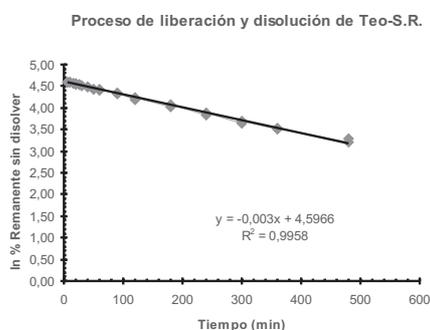


Figura 5. Proceso de linealización de los datos correspondientes a la disolución a pH 1.20 para el producto D de concentración indicada nominal de 125 mg.

Evaluación cinética del proceso de liberación de la teofilina en el rango de 6.5 a 8.0 de pH.

El comportamiento de la gráfica 4 (pH 8.0) de la Figura 2 refleja, como ya se estableció, una liberación rápida entre 0 y 90 minutos, que se puede representar cinéticamente por un modelo de orden cero. Para ilustrar la coincidencia que existe entre el comportamiento encontrado para el producto D1 de 300 mg y D3 de 125 mg de Teofilina, se presenta a manera de ejemplo la gráfica de la Figura 6, correspondiente al ensayo

Tabla 4. Resultados obtenidos en el análisis de los datos correspondientes a la liberación y disolución de la teofilina presentada en forma de microgránulos encapsulados en dos dosificaciones, 125 y 300 mg de activo.

Concen Nominal (mg).	pH	Orden cinético	Ecuación obtenida	Coef. De-term. r ²	Const. Veloc. K	Intercepto Yo
Parte A						
300	1.20	uno	ln Y = ln Yo - K . t	0.9956	2.9x10 ⁻³ min. ⁻¹	100.62
125	1.20	uno		0.9962	2.9x10 ⁻³ min. ⁻¹	99.19
300	3.00	uno		0.9957	2.8x10 ⁻³ min. ⁻¹	102.65
125	3.00	uno		0.9942	3.0x10 ⁻³ min. ⁻¹	101.64
300	4.50	uno		0.9955	2.8x10 ⁻³ min. ⁻¹	101.99
125	4.50	uno		0.9866	3.0x10 ⁻³ min. ⁻¹	101.21
300	5.50	uno		0.9926	4.3x10 ⁻³ min. ⁻¹	105.70
125	5.50	uno		0.9964	4.3x10 ⁻³ min. ⁻¹	105.38
Parte B						
300	6.50	cero	Y = Yo - K . t	0.9862	0.54 %/min.	103.22
125	6.50	cero		0.9854	0.56 %/min.	103.62
300	7.00	cero		0.9810	1.56 %/min.	105.98
125	7.00	cero		0.9734	1.63 %/min.	106.20
300	7.50	cero		0.9766	1.85 %/min.	105.05
125	7.50	cero		0.9699	1.70 %/min.	104.18
300	8.00	cero		0.9498	1.52 %/min.	101.06
125	8.00	cero		0.9853	1.72 %/min.	103.73

Y : Porcentaje remanente sin disolver de teofilina

efectuado a pH 8.0, nótese como independientemente de la cantidad de fármaco disponible, el porcentaje liberado en el tiempo es prácticamente el mismo.

Es importante anotar que en este análisis no se desprecia el efecto difusional a pesar de que en todo el rango de pH estudiado, es significativamente menor al que se observa a pHs bajos, por esta razón, la cuantificación de la cinética se hace a partir del porcentaje remanente de teofilina sin disolver en función del tiempo, como se muestra en las gráficas de la Figura 7, para el producto D de concentración nominal de 300 y 125 mg, evaluado a pH 8.0, lo que permite escribir que:

$$dY/dt = -K \quad (3)$$

que integrando queda como:

$$Y = Y_0 - K.t \quad (4)$$

Donde:

Y: porcentaje liberado.

t: tiempo del ensayo en minutos.

K: la constante de liberación para el proceso de orden cero.

Y₀: porcentaje inicial de cada producto.

Para corroborar la validez de este planteamiento se linealizó la función de acuerdo a la Ecuación (4) y se construyó la gráfica de la Figura 8 que reproduce la tendencia esperada para un comportamiento cinético de orden cero, donde la pendiente es la constante de liberación y el intercepto la concentración inicial del medicamento.

Para confirmar la validez del modelo de liberación, se calcularon los datos de la Tabla 5 utilizando la constante de liberación obtenida y la Ecuación (4). Estos resultados y la gráfica de la Figura 8, nos muestran la concordancia esperada para el mecanismo propuesto, en donde la máxima desviación encontrada es de 4.35%.

Mediante este procedimiento, se obtiene la ecuación para el proceso de disolución en los

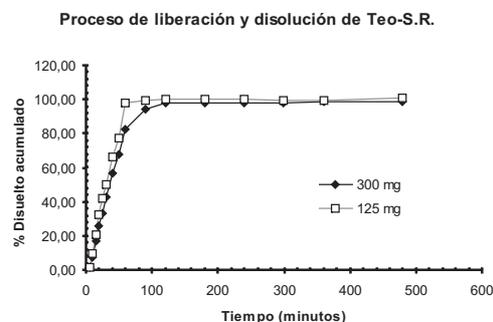


Figura 6. Proceso de liberación y disolución de la teofilina a pH 8.0 del producto D a las dos concentraciones evaluadas.

ensayos efectuados de pH 6.5 a 8.0 y la pendiente de la gráfica, corresponde a la constante de velocidad asignada a este proceso en la condición evaluada. Los resultados correspondientes se presentan en la Tabla 4 parte B.

El efecto del pH sobre la constante de velocidad de disolución lo podemos ilustrar con las gráficas de las Figuras 8 a y b. Como se observa, el pH parece no tener un efecto significativo sobre la velocidad del proceso en un pH entre 1.20 y 4.50, pero a partir de este valor, un incremento de la alcalinidad del medio se traduce

Proceso de liberación y disolución de Teo-S.R. en microgránulos

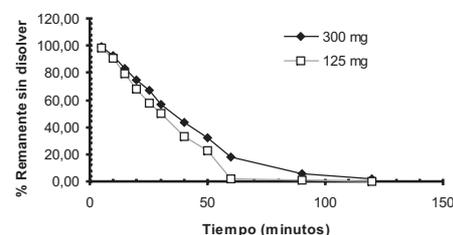


Figura 7. Comportamiento de los datos correspondientes al producto D en sus dos concentraciones 300 y 125 mg, en el ensayo a pH 8.0

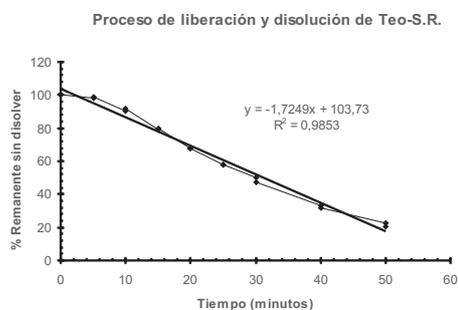


Figura 8. Linearización del proceso de disolución del producto D a pH 8.0 en concentración de 125 mg.

en un aumento de la velocidad de disolución como lo corroboran los datos obtenidos a pH 5.50, pero sin modificar la cinética del proceso. Cuando el pH sube de 6.50, no solo aumenta la velocidad de disolución con respecto a los datos anteriores, sino que también se modifica la cinética del proceso.

Durante el desarrollo de los ensayos se observó lo siguiente: La ruptura de la cápsula de gelatina dura (contenedor de los microgránulos) y la liberación de los microgránulos es influenciada por el pH, pasando este tiempo de 2 a 3 minutos a pH 1.2 a un valor de 20 a 30 segundos a pH 8.0. De pH 1.20 a 6.50 una vez liberados los microgránulos, se mantienen independientes en el medio durante el proceso de disolución, pero por encima de pH 7.0 se observa la aglomeración de los microgránulos, un hinchamiento aparente de los mismos y la parte exterior se hace más transparente, pudiéndose visualizar el contenido interior. Al estereoscopio se pudo apreciar que después del proceso de disolución de 8 horas, la pared de los microgránulos a un pH de 1.20 a 6.50 es relativamente gruesa, con una textura de capas superpuestas, de aspecto blanquecino y con cierta consistencia. A pH más alcalino, la pared del microgránulo es prácticamente transparente y su textura es de una cubierta delgada muy flexible.

Tabla 5. Datos correspondientes al producto D concentración 125 mg a pH 8.0

Tiempo de disolución (min.)	Valor promedio experimental \pm CV (% Remanente sin disolver)	Concentración calculada con la ec de regresión (% Remanente sin disolver)	Desviación máxima del modelo (%)
0	100.00 \pm 0.00	103.73	3.73
5	98.49 \pm 3.46	95.10	3.39
10	90.83 \pm 3.01	86.48	4.35
15	79.36 \pm 1.06	77.86	1.50
20	67.56 \pm 0.08	69.23	1.67
25	57.78 \pm 0.30	60.61	2.83
30	48.68 \pm 1.87	51.98	3.30
40	32.69 \pm 0.87	34.73	2.04
50	21.44 \pm 0.89	17.49	3.95

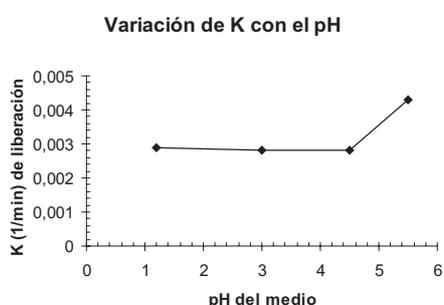


Figura 8a. Efecto del pH sobre la constante de velocidad del proceso de liberación y disolución del producto D en concentración de 300 mg.

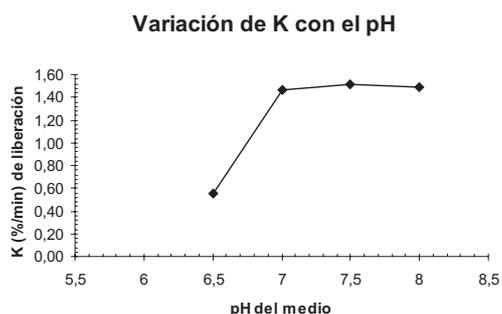


Figura 8b. Efecto del pH sobre la constante de velocidad del proceso de liberación y disolución del producto D en concentración de 125 mg.

Conclusiones

El pH tiene un efecto notable sobre la liberación y disolución de la teofilina presentada en forma de microgránulos encapsulados. Este comportamiento está estrechamente relacionado con la composición de la formulación y con el comportamiento en función del pH del material que forma la película encargada de controlar la liberación, puesto que la goma Laca o Schellac es más soluble en medio alcalino.

En los microgránulos el incremento del pH causa no solo un aumento marcado de la

velocidad de disolución de la teofilina, sino también un cambio en la cinética del proceso. Es así como el proceso de liberación y disolución de la teofilina presentada en forma de microgránulos recubiertos con goma Laca y encapsulados sigue una cinética de aparente orden uno en un rango de pH de 1.2 a 5.5 y por arriba de pH 6.5 el proceso se ajusta más a una cinética de orden cero.

No existe una diferencia significativa en la velocidad del proceso de liberación y disolución para los microgránulos encapsulados a las dos concentraciones (125 y 300 mg). Esto es explicable por el efecto de la magnitud de la superficie de contacto con el medio de disolución, en los microgránulos la relación área/masa permanece constante en los dos productos de 300 y 125 mg, pues los microgránulos son del mismo tamaño y presentan prácticamente la misma composición a saber: 125 mg (contenido promedio de teofilina 57.56%, CV: 0,81) y 300 mg (contenido promedio de teofilina 58.30%, CV: 1.30).

Agradecimientos

Formalmente presentamos agradecimientos al Centro de Catálisis Heterogénea del Departamento de Química, que facilitó sus instalaciones para el desarrollo del presente trabajo y a Colciencias que financió el proyecto de investigación “Desarrollo de Medicamentos de Liberación Controlada”, con cuyos recursos se adelantó esta investigación.

Bibliografía

1. A.N. Martin, En “Physical Pharmacy”, Lea & Febiger: Philadelphia, 4th Ed., 1993, pp. 312-355.

2. G.M. Grass y J.R. Robinson, En "Modern Pharmaceutics", Banker, S. Gilbert, C.T. Rhodes, Eds., Marcel Dekker, Inc., New York, 2nd Ed., 1990, Vol. 40, pp. 635-671.
3. L.N.G. Lordi, En "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", L. Lachman, H.A. Lieberman, J.L. Kanig, Eds., Lea & Febiger, Philadelphia, 3th Ed., 1986, pp. 430-456.
4. F.J. Berenguer y M.E. Domingo, "Formas farmacéuticas sólidas, para administración oral, de liberación modificada", Dpto de Desarrollo Farmacéutico de Sandoz, S.A.E. Barcelona.
5. A. Arancibia, En "Farmacotecnia Teórica y Práctica", J. Helman, Ed. Continental S.A., México, 1st Ed., 1980, Vol. VII, pp. 2137-2162.
6. J. Lazarus y J. Cooper, Oral prolonged action medicaments: Their pharmaceutical control and therapeutic aspects, *J. Pharm. Pharmacol.*, **11**, 257 (1959).
7. L. Shargel y A.B.C. Yu, En "Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics", Prentice-Hall International Editions, USA, 3th Ed., 1992, pp. 225-264.
8. W.A. Ritschel y B. Gangadharan, Design and development of a theophylline peroral controlled-release unit dosage form, *Pharm. Ind.*, **50**, 355 (1988).
9. M. Georgarakis, A. Panagopolou, P. Hatzipantou, Th. Iliopoulos, M. Kondylis, D. Grekas, y col., Development of a new controlled release theophylline tablet: In vitro and in vivo studies, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 315 (1990).
10. D. Saraiya y S. Bolton, The use of Precirol® to prepare sustained release tablets of theophylline and quinidine gluconate, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **16**, 1963 (1990).
11. N. Shaikh, S.E. De Yanes, A.J. Shukla, L.H. Block, C.C. Collins y J.C. Price, Effect of different binders on release characteristics of theophylline from compressed microspheres, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **17**, 793 (1991).
12. J. W. Bryan y J. D. McCallister, Matrix forming capabilities of three calcium diluents, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **18**, 2029 (1992).
13. S. M. Upadrashta, P. R. Katikaneni, G. A. Hileman y P. R. Keshary, Direct compression controlled release tablets using ethylcellulose matrices, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 449 (1993).
14. V. Dhopeswarkar y J. L. Zatz, Evaluation of xanthan gum in the preparation of sustained release matrix tablets, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 997 (1993).
15. S-Y. Lin y T-L. Lin, Different types of direct compressible excipients affecting the release behavior of theophylline controlled-release tablets containing Eudragit resins, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, **19**, 1613 (1993).
16. T. W. Rall, En "Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica", Goodman Gilman, A., Goodman, L.S., Rall, T.W., Murad, F., Eds., Editorial Médica Panamericana, Argentina, 7th Ed., 1990, pp. 561-571.
17. M. G. Matera, M. Cazzola, E. Lampa, G. Santagelo, G. Paizis, A. Vinciguerra y F. Rossi, Clinical pharmacokinetics of theophylline during co-treatment with ticarcillin plus clavulanic acid in patients suffering from acute exacerbation of chronic bronchitis, *J. Chemother.*, **5**, 233 (1993).
18. J. Soto, J. A. Sacristan y M. J. Alsar, Diltiazem treatment impairs theophylline elimination in patients with bronchospastic airway disease, *Theor. Drug. Monit.*, **16**, 49 (1994).
19. J. O'Donnell, Theophylline misadventures: Part I, *Neonatal Netw.*, **13**, 19 (1994).
20. J. O'Donnell, Theophylline misadventures: Part II, *Neonatal Netw.*, **13**, 35 (1994).

21. H. H. Osborn, G. Henry, P. Wax, R. Hoffman y M. A. Howland, Theophylline toxicity in a premature neonate, elimination kinetics of exchange transfusion, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.*, **31**, 639 (1993).
22. T. Toba, T. Kurosaki, F. Ohta, K. Tamai, H. Ikegami, Y. Saitoh, Y. Matsuka, K. Makino y T. Asai, Decreased theophylline clearance in children with acute asthma with concurrent febrile respiratory infection, *Aerugi*, **43**(2 pt 1), 113 (1994).
23. B.L. Strom, Generic drug substitution revisited, *New Engl. J. Med.*, **316**, 1456 (1987).
24. The United States Pharmacopeia (USP) 24, The National Formulary (NF) 19, The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Eds., Rockville, Md., 2000, pp. xlv.
25. A. Marzo y L.P. Balant, Bioequivalence/ an updated reappraisal addressed to applications of interchangeable multi-source pharmaceutical products, *Drugs Made in Germany*, **38**, 1 (1995).
26. E. Cid, "Control de Calidad Biofarmacéutico de Medicamentos, Cinética de disolución, farmacocinética y biodisponibilidad", 1a Ed. Balgraf Ltda.: Santiago de Chile, 1993; 262-305.
27. Q.A. McKellar, Pharmacokinetics and clinical effects in dogs of a sustained-release formulation of theophylline, *Vet. Rec.*, **7**(august), 133 (1993).
28. C. Yomota, T. Miyazaki y S. Okada, Sustained-release effect of the direct compressed tablet based on chitosan and Na-alginate, *Yakugaku-Zasshi*, **114**, 257 (1994).
29. "Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la Investigación en Salud, 1993", Resolución No 008430; Dirección de Desarrollo Científico y Tecnológico: Ministerio de Salud, República de Colombia.
30. The United States Pharmacopeia (USP) 25, The National Formulary (NF) 20, The United States Pharmacopeial Convention, Inc. Eds., Rockville, Md., 2002, pp. 1685-1686
31. M.C. Alarcón y S.R. Gelvez, "Estudio del proceso de disolución de teofilina de liberación programada en función de las propiedades del medio", Trabajo de grado, Universidad Nacional de Colombia, Facultad de Ciencias, Departamento de Farmacia, 1998, pp.27-29 y anexos 3 a 5.