

Estudio de Bioequivalencia de Teofilina considerando Cinética de Michaelis-Menten

P. FAGIOLINO ¹, M. TURLIER ², H. PAYSSÉ ¹ y J.M. AIACHE ²

¹Cátedra de Farmacología y Biofarmacia, Facultad de Química,
CC 1157, 11800 Montevideo, Uruguay y

²Laboratoire de Biopharmacie, Faculté de Pharmacie,
B.P. 38, 63001 Clermont-Ferrand, France

RESUMEN. Se presenta un estudio de bioequivalencia de dos formas farmacéuticas de Teofilina de liberación prolongada, teniendo en cuenta la cinética no lineal de eliminación de esta droga. Una dosis de 300 mg de Teofilina fue administrada a 12 voluntarios sanos, en un diseño aleatorio, cruzado y compensado. Se utilizó una forma farmacéutica elixir, a los efectos de estimar los parámetros farmacocinéticos de eliminación en cada individuo. Como parámetros de evaluación de la biodisponibilidad se utilizó el área bajo la curva, la concentración máxima experimental, la dosis biodisponible y el tiempo durante el cual la concentración se mantuvo superior al 50% de la concentración máxima. Se aplicaron test estadísticos de análisis de la varianza, intervalos de confianza por estimación bayesiana y test bicaudal de bioequivalencia.

SUMMARY. "Bioequivalence Study of Theophylline considering Michaelis-Menten Kinetics". A bioequivalence study between two controlled-release forms of theophylline was performed, taking into account its non linear elimination kinetics. Three hundred mg of drug were given to twelve human volunteers with a randomized and crossover design. The elimination parameters were estimated from the oral administration of a solution of Theophylline. Area under the curve (AUC), experimental peak concentration (C_{max}), bioavailable dose (FD/V_d) and half value duration (HVD) were used as bioavailability parameters. Analysis of variance, bayesian approach for confidence intervals and bioequivalence two-one sided test, were performed.

INTRODUCCION

La bioequivalencia de formas farmacéuticas ha merecido en los últimos años una reconsideración de los procedimientos de evaluación estadística, como así también de los criterios de aceptación ^{1,2}.

La situación es aún compleja cuando la droga sigue una cinética de disposición no lineal, por ejemplo eliminación de tipo Michaelis-Menten.

Varias evidencias de una importante incidencia de eliminación no lineal se han reportado para teofilina ^{3,4,5}.

PALABRAS CLAVE: Teofilina, Bioequivalencia, Cinética no lineal.

KEY WORDS: Theophylline, Bioequivalence, Non linear kinetics.