

FABAD Farm. Bil. Der.
14, 190-200, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.
14, 190-200, 1989

Teofilin

İmran VURAL (*)

Süheyla KAŞ (*)

A. Atilla HINCAL (*)

Başvuru Tarihi: 27.12.1987

Kabul Tarihi: 16.4.1988

GİRİŞ:

Teofilinin bronkodilatör etkisi ilk olarak 1920'lerde tarif edilmiş olmasına rağmen 1930'ların ortalarına kadar sadece kalp rahatsızlıklarında diüretik etkisi nedeniyle sıklıkla kullanılmıştır (1). 1937'de başlatılan çalışmalardan sonra teofilinin astım tedavisinde kullanımı, rasyonel hale gelmiştir.

Miktar Tayin Yöntemleri:

USP XX'de teofilinin titrimetrik yöntemle miktar tayini verilmiştir. Değişik ilaç şekilleri mevcut olan teofilinin eliksir ve tabletleri içinde titrimetrik yöntem kullanılmaktadır, ayrıca HPLC ve spektrofotometrik yöntemlerde kayıtlıdır. Kan teofilin konsantrasyonunu ölçmek içinde HPLC ve spektrofotometrik yöntemden yararlanılmaktadır.

Farmakolojik Özellikleri:

Dimetil ksantin türevi bir alkaloid olan teofilin bronşlardaki yumuşak kasları gevşetebilme yeteneği ile bronşiyal astım ve diğer solunum yolu rahatsızlıklarında bronkodilatör olarak yarım asra yakın bir süreden beri kul-

lanılmaktadır (2). Teofilin bugün özellikle astım ve obstrüktif solunum yolu hastalıklarında ve yeni doğanların apnesinde kullanılmaktadır. Prematürelerin apnesindeki etkinliği ilk defa 1973 yılında gösterilmiştir. Teofilin apnenin şiddet ve sayısını azalttığı gibi buna bağlı bradikardiyi de önlemektedir. Yetişkinlerde, akciğerlerde alveoler hiperventilasyonu sağladığı halde bebeklerde muhtemelen solunum merkezini uyarak etkili olmaktadır.

Son zamanlarda ortaya atılan ilginç bir varsayım göre teofilin bronkokonstriktör bir nöromediyatör olan adenzini antagonize ederek bronkodilatasyon yapmaktadır. Ancak yeni bir ksantin türevi olan enprofilinin teofilinden beş kez daha güçlü bir bronkodilatör olmasına rağmen adenzin antagonisti olmaması sözkonusu etki mekanizmasının geçerliliğini azaltmaktadır. Diğer bir görüşte ise fosfodiesteraz enzimini inhibe edip sitoplazmada cAMP düzeyini yükseltmek suretiyle gevşetme yaptığı ileri sürülmüştür. Ancak insanda terapötik dozlarda vücut sıvılarında oluşan konsantrasyonlarda bu enzimin teofilin tarafından minimal derecede inhibe edil-

(*) Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı, Eczacılık Fakültesi, Hacettepe Üniversitesi, 06100, Hacettepe - Ankara.

mesi, bu mekanizmanın geçerliliğini azaltmaktadır (1).

Teofilinin büyük kısmı karaciğerde mikrozomal enzimler tarafından metabolize edilmek suretiyle inaktive edilmekte ve dozun ancak % 10-12'si idrarla değişmeden atılmaktadır. Başlıca metabolitleri metilürük asit ve 3-metil ksantindir. Absorbe edilen dozun % 10 kadarı böbreklerden itrah edilmektedir.

Teofilin ağızdan alındığında iritan etkisi nedeni ile bulantı ve kusma yapmaktadır. Bu nedenle tedavide teofilinin bu etkileri görülmeyeceği çeşitli inorganik tuzlarla yaptığı ekimoleküler karışımlarının (Teofilin kalsiyum salisilat, Teofilin sodyum asetat, Teofilin sodyum glisinat) kullanılması tercih edilmektedir. Bunların absorpsiyon oranı daha fazla ve iritan etkileri daha düşüktür (3).

Teofilinin tuzlarından başka, bazı organik bazlarla yaptığı kompleksler de tıpta kullanılmaktadır. Bunların suda çözünme oranları fazla olduğundan çoklukla injektabl preparatları halinde kullanılmaları tercih edilirler. Bu komplekslerden bazıları aminofilin (etilendiamin ile yaptığı bileşik olup % 80 teofilin içerir) teofilin meglumin (metil glukamin ile yaptığı bileşik olup % 50 teofilin içerir) ve oksisifilin (teofilinin hidrok-si etil türevi)'dir.

Çeşitli teofilin türevleri arasında en fazla kullanılanı aminofilindir. Diğer sübstütüe ksantinlerden birisi olan difilinin teofilinden daha fazla bir terapötik üstünlüğü olduğu gösterilememiştir. Bununla birlikte yeni geliştirilen bir bileşik olan en-

profilin hayvan çalışmalarında daha az merkezi sinir sistemi toksisitesi gösterdiği ve bu madde ile çalışmaların halen sürdürüldüğü bildirilmektedir (1).

Teofilinin terapötik indeksinin düşük olması ve eliminasyon hızının bireyler arasında fazla değişkenlik göstermesi bu ilacın farmakokinetiğinin etraflı bir şekilde incelenmesine neden olmuştur. Teofilinin farmakokinetiği ile ilgili en belirgin özelliği metabolizma hızının bireyler arasında büyük çapta değişkenlik göstermesidir. Bu nedenle belirli dozunun oluşturduğu plazma konsantrasyonu çeşitli deneklerde önemli ölçüde farklı olabilmektedir. Terapötik indeksinin düşük olması nedeni ile doz ayarlanmasında plazma düzeyinin izlenmesi gerekmektedir.

Yetişkinlerde ortalama plazma yarı ömrü 5.8 saat olup, 2.9 - 12.8 saat arasında değişkenlik göstermektedir. Çocuklar ilacı yetişkinlere göre daha hızlı metabolize ettiklerinden ortalama yarı ömrü çocuklarda 3.7 saat olarak kabul edilmektedir. Çocuk büyüdükçe ilacın vücut klerenside yavaşlamakta, özellikle 12 yaşın üzerinde bu yavaşlama % 50'ye varabilmektedir. Prematürlerde ise eliminasyon daha da yavaş olup ortalama yarı ömür 22 saat olarak bildirilmiştir.

Teofilinin genel olarak kabul edilen terapötik serum seviyeleri 10-20 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ olmakla beraber 5 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ 'den itibaren etki görülmeye başlamaktadır (Tablo 1). Teofilin uygulanmasında gözlenen en belirgin yan etki bulantı ve kusmadır. Bu etkiler 13-15 $\mu\text{g.ml}^{-1}$ gibi düşük konsantrasyonlarda

Tablo 1

Anahtar Parametreler

Terapötik Konsantrasyonu	10-20 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$
F ^a	% 100
Vd ^b	0.48 L. kg^{-1}
Cl	0.04 L. $\text{Saat}^{-1}.\text{kg}^{-1}$
t ^{1/2}	8.3 saat

a- Absorplanan teofilin yüzdesi

b- Dağılım Hacmi (şişman hastalar için total vücut ağırlığı kullanılmalıdır.)

gözlenmeye başlar ve plazma konsantrasyonu 20 $\mu\text{g}.\text{ml}^{-1}$ 'i aştığında daha sıklıkla görülür (2, 4-6).

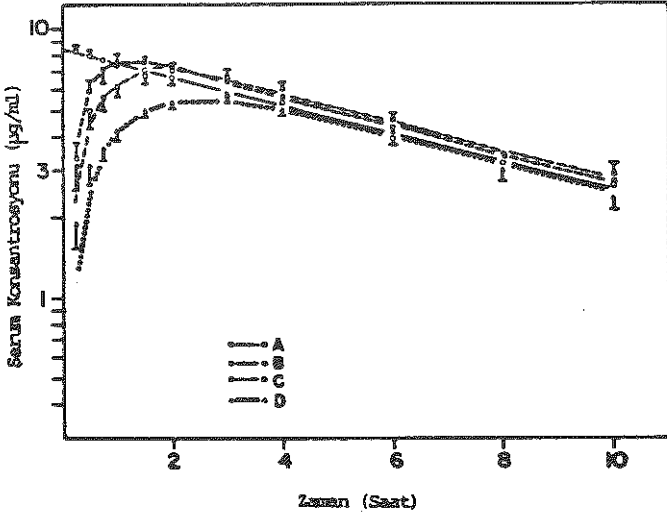
Sigara içenlerde teofilin klerensi içmeyenlerin yaklaşık 1.5 - 2 katı daha fazladır (7-9). Sigara içmenin etkileri (günde bir paket) sigaranın bırakılmasından sonra birkaç ay daha devam etmektedir (9). Sigara içen bir hasta hastaneye kabul edildiğinde bu dönemde sigarayı bıraksa dahi, sigara içiyormuş gibi kabul edilmelidir. Diğer yünden, konjestif kalp rahatsızlığının mevcudiyeti teofilin klerensini yaklaşık % 40 oranında düşürmektedir (7, 10, 11). Pulmoner ödeminde teofilin klerensinde azalmaya neden olduğu bildirilmiştir (12).

Biyoyararlanımı:

Tabletlerde çözünme ortamı olarak su kullanıldığında 50 rpm'de 30 dakikada % 75'den az madde çözünmemesi istenir. Kapsüllerde ise 60 dakika % 80'den az madde çözünmemelidir. Uzun etkili teofilin tabletleri üzerinde yapılan çözünme hızı çalışmalarında teofilinin tablettten salınmasında karıştırma hızı, ortamın pH'sı, kul-

lanılan yöntem gibi faktörlerin etkin olduğu bulunmuştur (13).

Acil durumlar hariç, teofilin oral yoldan kullanımı tercih edilen bir ilaçtır. Tablet veya kapsül şeklinde alındığında absorpsiyonun düzensiz olduğu ileri sürülmüşse de son yıllarda yapılan birçok biyoyararlanım çalışması oral yoldan verilen teofilin müstahzarlarından absorpsiyonun tam ve çabuk olduğunu göstermiştir (6, 14). Normal tabletlerde yararlanım % 95'ten fazladır ve alınmadan 2 saat sonra pik plazma düzeylerine ulaşmaktadır (15). Mide irritasyonunu önlemek ve absorpsiyonu hızlandırmak için teofilin veya tuzlarının % 20 alkol içeren sulu çözeltileri hazırlanmıştır. Teofilin müstahzarlarından absorpsiyonu geciktiren faktör muhtemelen çözünmenin yavaş olmasıdır. Ayrıca çözünme hızı formülasyona göre de değişmektedir. Eliksir halinde verildiğinde çözünme sözkonusu olmadığından absorpsiyon daha hızlı ve güvenilir olmaktadır. Nitekim eliksirin verilmesinden 15-30 dakika sonra i.v. uygulamayı takiben gözlenene yakın plazma düzeyleri sağlanmıştır (Şekil 1) (14).



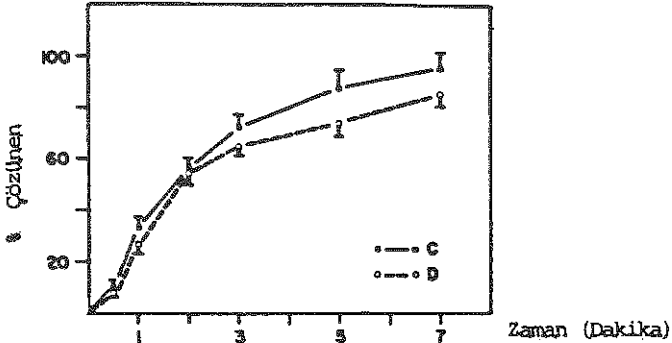
Şekil 1: 260 mg teofilin uygulanmasından sonra elde edilen serum teofilin düzeyleri

- -- ○ A: Aminofilin (parenteral)
 ■ -- ■ B: Elik sir
 □ -- □ C: Maraks (tablet)

▲ -- ▲ D: Tedral (tablet)
 Kaynak 21'den alınmıştır.

Bettis ve arkadaşları (16) teofilin ve fenobarbital'i birlikte taşıyan ilaç şekillerinden teofilin çözünme hızının tek teofilin içeren ilaç şekillerinden daha düşük olduğunu ileri sürmüşler de, Welling ve arkadaşları (17) fenobarbital bulunan ve bulunmayan

formülasyonlar için yaptıkları çalışmada biyoyararlanım ve çözünme hızı açısından çok büyük bir farklılık gözlemediklerini, 8 mg fenobarbital içeren Tedral ile Marax'la yaklaşık aynı çözünme hızına sahip olduğunu bildirmişlerdir (Şekil 2).



Şekil 2: 37°C'de % 0.02 Polisorbat 80 içeren 0.1 N HCl içindeki teofilinin çözünme hızı profilleri,

C: Marax

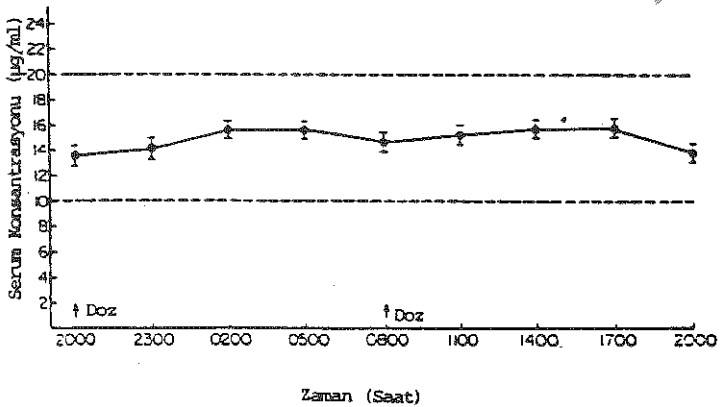
D: Tedral

Kaynak 21'den alınmıştır.

Upton ve arkadaşlarının (18, 19) A.B.D. ilaç piyasasında mevcut olan oral teofilin müstahzarlarını inceleyen çalışmaları ilginçtir. Burada sulu çözeltilerden biyoyararlanım i.v. verilikle aynı bulunmuştur. İncelenen 13 tablettten biyoyararlanım ise çözelti ile aynı, sadece ikisinde % 95'ten az bulunmuştur. Tabletlerden 12'si şurup tipi bir preparattan daha hızlı absorplanmışlardır. Verilen şurup dozunun artması absorpsiyon hızını yavaşlatmıştır. Bu da muhtemelen şekerin mide boşalmasının geciktirici etkisinden ileri gelmektedir.

Oral müstahzarların kullanımı sırasında iki doz arasında plazma

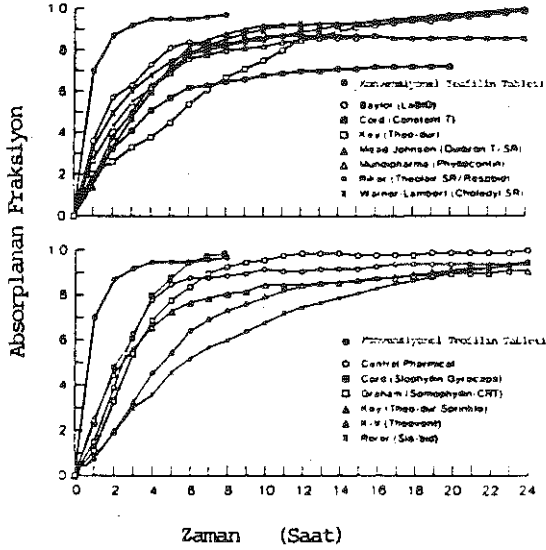
düzeylerindeki iniş çıkışlar bazen tedavi yönünden sakınca teşkil edebilir. Özellikle çocuklar ilacı çabuk elimine ettiklerinden kronik tedavi sırasında 6 saatte bir ilaç veriliyorsa dozdan 2 ve 6 saat sonraki plazma ilaç düzeyleri çok azalabilir. Bu hususlar dikkate alındığında uzun etkili yavaş salan teofilin müstahzarlarının hazırlanmasına olan ilgi artmıştır. Burada amaç i.v. infüzyonda olduğu gibi birim zamanda belli miktar ilacın sürekli absorpsiyonudur. Bazı müstahzarların 6 saat yerine 12 saatte bir alınması, hastanın tedaviye uyumunu kolaylaştırmaktadır (Şekil 3) (1, 6, 20-22).



Şekil III: Her 12 saatte bir $10 \pm 0.54 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{doz}^{-1}$ Theodur verilen 20 astımlı çocuk için 24 saatlik ortalama serum teofilin düzeyleri. Kaynak 25'den alınmıştır.

Jenne ve arkadaşları (23) ve 200 ve 300 mg'lik normal tabletlerle 300 mg'lik yavaş salan tabletlerin 6 saatte bir verilmesi ile elde edilen plazma düzeylerini karşılaştırmışlardır. Yavaş salan tabletler hastaların büyük bir kısmında $10\text{-}20 \text{ µg.ml}^{-1}$ arasında te-

rapötik düzeyler sağlamışlardır. Pik ilaç düzeyleri ile ortalama düzeyler arasında daha az bir fark bulunmuştur. Bugün Batı ülkelerinde mevcut çeşitli yavaş salan müstahzarlardan absorplanan fraksiyonun zamana karşı çizilen eğrileri şekil 4'deki gibidir. Bu tip

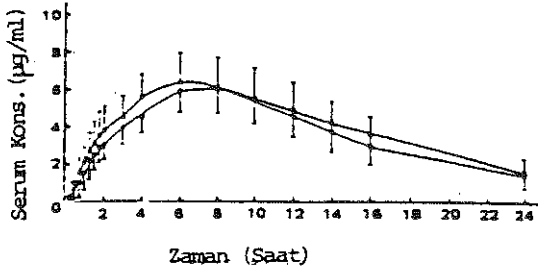


Şekil IV: Yavaş salın tablet ve kapsül tipi teofilin preparatlarının absorpsiyon hız ve süreleri
Kaynak 1'den alınmıştır.

mühtazarlardan biyoyararlanımın, i.v. aminofiline yakın olduğu gösterilmiştir (1).

Tüm ve ikiye bölünmüş 100 mg'lık uzun etkili teofilin tabletleri ile

yapılan çözünme hızı çalışmalarında, ikiye bölünerek kullanılan tabletlerde daha yüksek bir çözünme hızı elde edilmiş olmasına rağmen bu durum biyoyararlanım çalışmalarına yansımamıştır (Şekil 5). İkiye



Şekil V: Uzun etkili teofilin tabletlerinin zamana karşı çizilen ortalama serum teofilin konsantrasyon eğrileri,

- -- ● : Tüm tablet
- -- ■ : İkiye bölünmüş tablet

Kaynak 27'den alınmıştır.

kırılarak ayrı ayrı ve kırılmadan tatbik edilmiş tabletlere ait farmakokinetik parametreler AUC, MAT (ortalama absorpsiyon süresi), K_e , $T_{1/2}$, V_d , Cl ve Cl_R aralarındaki farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 24 saat için teofilin metabolitlerinin dağılımı incelendiğinde fark yine istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Sonuç olarak uzun etkili tofilin tabletlerini ikiye bölerek kullanmak ilaç tedavisini değiştirmeyebilir, fakat formülasyon faktörlerini de her zaman için gözönünde bulundurmak gerekmektedir (24).

Yavaş salan bir müstahzar terkinde mikrokristal halde teofilin ihtiva eden bir müstahzar ile karşılaştırıldığında daha yüksek ortalama ilaç düzeyleri sağlanması yanında daha az yan etkiye neden olmuştur. Diğer taraftan kronik tedavi sırasında her iki müstahzarla da tedaviye başlandıktan ancak 3 gün sonra kararlı plazma ilaç düzeylerine ulaşılmıştır. Teofilinin farklı dozaj şekillerinden biyoyararlılığı Tablo 2'de gösterilmiştir (2).

Tablo 2: A.B.D. İlaç Piyasasında Bulunan İlaç Şekilleri ve Bunlardan Teofilinin Biyoyararlılımları

Dozaj Şekli	S	F
Kaplanmamış tabletler ve sıvılar	0.8 - 0.84	1.0
Aminophylline	1.0	1.0
Elixophylline ^R	1.0	1.0
Theophylline		
Kaplanmış ve uzun etkili tabletler		
Cholecyl 100 ^R	0.64	1.0
200 ^R	0.64	0.9
Aminodur ^R	0.84	0.65
Aerolate ^R	1.0	0.81
Slophyllin Gyrocap ^R	1.0	1.0
Theobid Dura Cap ^R	1.0	0.87
Theodur ^R	1.0	1.0
Theophyl-SRR	1.0	1.0

S: Kayıtlı Dozun Fraksiyonu

F: Absorplanan Teofilin Fraksiyonu

Çocuklarda teofilin eliminasyonu daha hızlı olduğundan kronik tedavide dozun 4 saatte bir tekrarlanması gerekmektedir. Bu nedenle yavaş salan müstahzarlar, çocuklar açısından da çok yararlıdır. Ancak yetişkinlerde 12

saatte bir verilen dozun çocuklara 8 saatte bir verilmesi gerekmektedir.

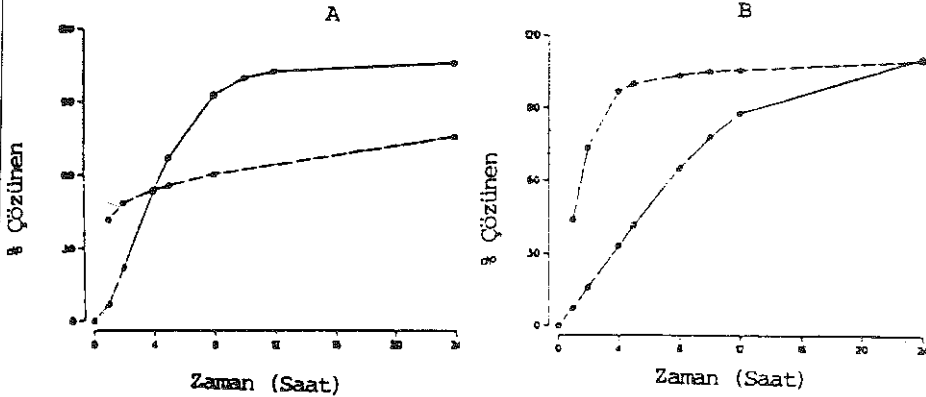
Teofilinin supozituarlarından absorpsiyonu düzensizdir, düzensiz absorpsiyon nedeni ile etki görülmeyen hallerde doz tekrarlanmış ve çocuklarda

ciddi intoksikasyonlara, hatta ölümlere neden olmuştur. Bazı müstahzarlarda barbitürat bulunması da intoksikasyonu şiddetlendirmiştir. Ayrıca düzensiz absorpsiyon nedeni ile dozun ayarlanması da zor olmaktadır.

Aminofilinin rektal çözeltilerinin absorpsiyonu ise düzenli ve tamdır. Etki uygulamadan 15-30 dakika sonra görülmektedir. Rektal çözeltiler daha çok kriz sırasında tercih edilmelidir, kriz geçtikten sonra ilaç oral yoldan alınmalıdır. Farelerde yapılan bir araştırmada teofilinin rektal absorpsiyonu pH'nın fonksiyonu olarak bulunmuştur (25). Teofilin aerosol şeklinde verildiğinde ise belirgin bir bronkodilatasyon görülmemiştir. Hatta ilaç partikülleri solunum yollarını tahriş edeceğinden krizi şiddetlendirebileceği

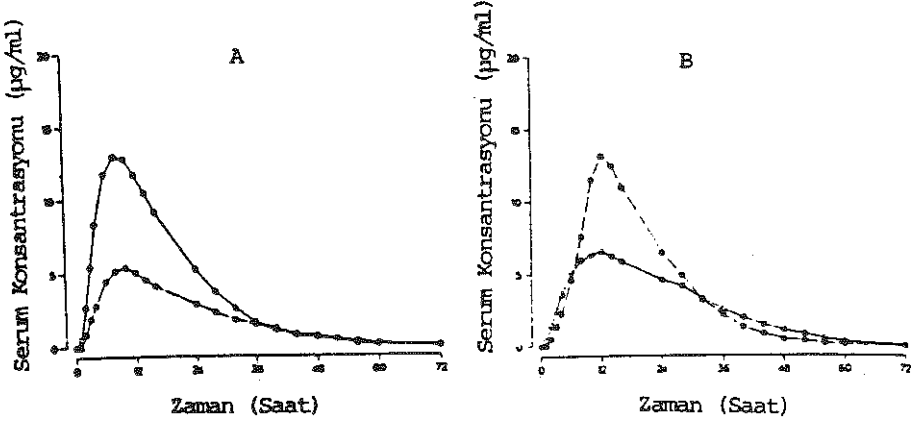
bildirilmiştir.

Yiyeceklerin oral yolla alınan teofilin preparatlarının absorpsiyonlarını değiştirdiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yağlı bir sabah kahvaltısı veya aç karına ilaç alındıktan sonra 3 ayrı teofilin preparatının maksimum serum teofilinin düzeylerinin ve eğri altındaki alanlarının değiştiği gösterilmiştir (26, 27). Yağ miktarı fazla yiyeceklerin alınması mide-barsak kanalında ilacın salınma hızı ve absorpsiyonunu etkilemekte, mide boşalma zamanı yavaşlamakta, pH artmakta, safra, pankreatik sıvılar sindirim enzimleri salgılanmaktadır. Yapılan çalışma yağ asitlerinin ve safra tuzlarının teofilin preparatlarının salınma hızını değiştirmede önemli rol oynadıklarını göstermektedir (Şekil 6).



Şekil VI: Sol Sütun % çözünen teofilin

- -- ● : 37°C'de oleik asit içinde bir saat ısıtıldıktan sonra 0.04 M Sodyum deoksilat'da
- -- ○ : pH 6.6. tamponunda



Sağ sütun: 900 mg'lık tek doz uygulanmasından sonra elde edilen serum teofilin konsantrasyonları

○ : Açlık durumunda

● : Aşırı yağlı yemekten hemen sonra

Kaynak 29'dan alınmıştır.

Kaynaklar

1. Weinberger, M., "The Pharmacology and Therapeutic Use of Theophylline", *J. Allergy Clin. Immunol.*, 73 (5), 525 - 540, (1984).

2. Winter, M.E., Katcher, B.S., Koda - Kimble, M.A., "Basic Clinical Pharmacokinetics" Applied Therapeutics Inc. Spokane, (1983).

3. Sloan, K.B., Bodor, N., "Hydroxymethyl and Acyloxymethyl Prodrugs of Theophylline", *Int. J. Pharm.* 12, 299 - 313, (1982).

4. Jenne, J.W., "Pharmacokinetics of Theophylline: Application to Adjustment of the Clinical Dose of Aminophylline", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 13, 349 - 360, (1972).

5. Mitenko, P.A., Ogilvie, R.I., "Rational Intravenous Doses of Theophylline", *N. Eng. J. Med.*, 289, 600 - 603, (1973).

6. Summers, R.S., Summers, B. Rawnsley, S., "The Bioavailability, Absorption Characteristics and Formulation of Four Commercially - Available Controlled - Release Theophylline Products" *Int. J. Pharm.*, 30, 83-88, (1986).

7. Powell, J.R., "Theophylline Disposition in Acutely III Hospitalized Patients", *Am. Rev. Resp. Dis.*, 118, 229-230, (1978).

8. Powell, J.R., "The Influence of Cigarette Smoking and Sex on Theophylline Disposition", *Am. Rev. Resp. Dis.*, 116, 17-20, (1977).

9. Hunt, S.N., "Effect of Smoking on Theophylline Disposition", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19, 546-551, (1976).

10. Jenne, J.W., "Apparent Theophylline Half - Life Fluctuations During Treatment of Acute Left Ventricular Failure", *Am. J. Hosp.*

Pharm. 34, 408-409, 1977.

11. Jusko, W.J., "Intravenous Theophylline Therapy, Nonogram Guide-line", *Ann. Int. Med.*, 86, 400-404, (1977).

12. Piasfsky, K.M., "Theophylline Kinetics in Acute Pulmonary Oedema, *Clin. Pharmacol, Ther.*, 21, 310 - 316, (1977).

13. Lagas, M., "Studies on the Delivery Mechanisms of Theophylline From a Sustained Release Tablet", *Drug. Dev. Ind. Pharm.* 12 (4), 489-506, (1986).

14. Fixley, M., Shen, D., Azarnoff, L.D., "Theophylline Bioavailability", *Am. Rev. Resp. Dis.* 115, 955 - 963, (1977).

15. Nord, S., Skov, P.S., "The Pharmacological Basis of Drug Treatment in Bronchial Asthma", *Allergy*, 35, 549-556, (1980).

16. Bettis, J.W., Lach, J.L., and Hood, J., "Effect of Complexation with Phenobarbital on the Biologic Availability of Theophylline from Three Tablet Formulations", *Am. J. Hosp. Pharm.* 30, 240, (1973).

17. Welling, P.G., Domoradzki, J., Sims, J.A., and Reed, C.E., "Influence of Formulation on Bioavailability of Theophylline", *J. Clin. Pharmacol* 16, 43 (1976).

18. Upton, R.A., Powell, J.R., Quentert, T.W., Thiercelin, J.F., Sansom, L., Coates, P.E., and Riegelman, "Evaluation of The Absorption from Some Commercial Enteric - Release Theophylline Products", *J. Pharmacokin. Biopharm.* 8, 151-164, (1980).

19. Upton, R.A., Sansom, L.,

Guentert, T.W., Powell, J.R., Thiercelin, J.F., Shah, V.A., Cuates, P.E., and Kiegelman, S., "Evaluation of the Absorption from 15 Commercial Theophylline Products Indicating Differences in Currently Applied Bioavailability Criteria", *J. Pharmacokin. Biopharm.* 8, 229-242, (1980).

20. Jonkman, J.H.G., Schoenmaker, R., Grimberg, N., De Zeeuw, R.A., "A new in Vitro Dissolution Test for Controlled - Release Theophylline Tablets", *Int. J. Pharm.*, 8, 153-156, (1981).

21. Kelly, W.H., Murphy, S. "Efficacy of a 12 - Hour Sustained - Release Preparation in Maintaining Therapeutic Serum Theophylline Levels in Asthmatic Children", *Pediatrics*, 66 (1), 97-101, (1980).

22. Conard, G.J., Jernberg, J., Wong, F.N., Mildon, C.A., French, I.W., "Clinical Assessment of Theophylline Absorption From Theolair - SR and Two Other Sustained - Release Formulations Relative to a Conventional Formulation", *Int. J. Pharm.*, 10, 259 - 273 (1982).

23. Jenne, J.W., Wyze, E., Rood, F.S., and MacDonald, F.M., "Pharmacokinetics of Theophylline Application to Adjustment of The Clinical Dose of Aminophylline", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 13, 349 , (1972).

24. Simons, K.J., Frith, E.M., Simons, F.E.R., "Dissolution and Bioavailability Studies of Whole and Halved Sustained - Release Theophylline Tablets", *J. Pharm. Sci.*, 71 (5), 505-510, (1982).

25. Crommelin, D.J.A., Modder-

kolk, J., Blaey, C.J., "The pH Dependence of Rectal Absorption Theophylline from Solutions of Aminophylline in Situ In Rats", *Int. J. Pharm.* 3, 299-309 (1979).

26. Wearley, L. et. al., "Possible In vitro Model for Explaining The Effect of Food on The Absorption of Theophylline from Oral Controlled Release Products", *Proceed. Intern.*

Symp. Contd. Rel. Bioact. Mater., 12, 39-40, (1985).

27. Maturu, P.K., Prasad, V.K., Warsley, W.N., Shiu, G.K. Shelly, J.P., "Influence of a High Fat Breakfast on The Bioavailabilty of Theophylline Cotrolled - Release Formulations: An In Vitro Demonsrtation of an In Vivo Observation", *J. Pharm. Sci.* 75 (12), 1205 1206 (1986).

Birçok şeyi yarım bileceğine, bir tek şeyi iyi bil.

NIETZSCHE